

УДК: 575:577.2: 616.155.392-036-07

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-23 (IL23R) ПРИ ИММУНООПОСРЕДОВАННОЙ АПЛАЗИИ КОСТНОГО МОЗГА В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ахмедова Зухра Бахтиёровна,

Старший преподаватель университета RANCH,

+99894 726 87 88.

Ахмедова Фотима Бахтиёровна,

и.о. доцента университета Маъмун,

+99899 741 98 88.

АННОТАЦИЯ

В статье рассматривается роль генетического полиморфизма рецептора интерлейкина-23 (IL23R) в патогенезе приобретенной апластической анемии (АА). Целью исследования явилось изучение распределения частот аллелей и генотипов локуса rs11209026 (G/A) и их связи с риском развития и степенью тяжести панцитопении у пациентов узбекской национальности. Проведен сравнительный анализ 86 случаев АА и 98 лиц контрольной группы. Методом RT-PCR установлено преобладание генотипа G/G во всех группах. Несмотря на отсутствие статистически значимой связи ($P > 0,05$), полученные данные вносят вклад в понимание популяционной генетики заболеваний системы крови в Центральной Азии.

Ключевые слова: апластическая анемия, IL23R, цитокины, генетический полиморфизм, Th17-клетки, узбекская популяция, панцитопения.

ВВЕДЕНИЕ

Апластическая анемия (АА) — критическое состояние, характеризующееся панцитопенией и жировым замещением костного мозга [9]. Патогенез основан на Т-клеточной атаке на стволовые клетки (ГСК) под влиянием провоспалительных цитокинов [10]. Нарушение баланса Th1/Th2 и активация оси Th17 ведут к потере иммунной толерантности.

Ключевым звеном активации Th17-лимфоцитов является интерлейкин-23 [1], который через рецептор IL23R стимулирует секрецию IL-17 и TNF- α . Генетические полиморфизмы могут менять аффинность рецепторов и интенсивность иммунного ответа [5]. В частности, вариант rs11209026 гена

IL23R признан фактором риска аутоиммунных заболеваний [3], однако его роль в гематологии остается предметом дискуссий.

Патогенез АА в восточных популяциях имеет этнические особенности [8], что требует оценки региональных маркеров для персонализированной терапии [7]. Равновесие Treg/Th17 модулируется вариантами генов интерлейкинов [6]. Учитывая, что прогностическая ценность полиморфизмов зависит от тяжести заболевания [4], а население Узбекистана генетически гетерогенно, изучение локуса IL23R (G/A) в регионе крайне актуально [2].

МЕТОДЫ

Объектом исследования стали 86 пациентов с приобретенной апластической анемией (АА), находившихся на лечении в РСНПМЦ Гематологии, а группу контроля составили 98 практически здоровых доноров без патологии системы крови. Основными критериями включения в работу являлись подтвержденный диагноз приобретенной АА, узбекская этническая принадлежность и наличие добровольного информированного согласия. В соответствии с критериями Камитты пациенты были разделены на три группы по степени тяжести заболевания, среди которых нетяжелая АА составила 16 случаев, тяжелая — 46, и сверхтяжелая — 24 пациента. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма IL23R (G/A) проводился методом ПЦР в реальном времени (RT-PCR) с использованием ДНК, выделенной из периферической крови. Статистическая обработка полученных результатов включала обязательную проверку на равновесие Харди-Вайнберга, а также расчет критерия χ^2 , относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) с определением 95% доверительного интервала (CI).

РЕЗУЛЬТАТЫ.

Анализ соответствия наблюдаемых частот теоретически ожидаемым показал, что распределение генотипов в обеих группах подчиняется закону Харди-Вайнберга (в основной группе: $\chi^2=0.05$; $P=0.79$; $df=1$ в контрольной: $\chi^2=0.01$; $P=0.876$; $df=1$). В структуре гена IL23R (G/A) доминирующим вариантом во всех выборках являлся аллель G. В контрольной группе его частота составила 99,0%, а частота мутантного аллеля А — всего 1,0% (смотрите Таблицу 1).

Таблица 1

**Структурный анализ полиморфизма гена IL23R (G/A) в группах
здорового контроля и пациентов с АА**

№	Группа	Аллели, (n/%)				Генотипы, (n/%)					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%
1	Основная с АА, n=86	168	97.7	4	2.3	82	95.3	4	4.7	0	0.0
2	Нетяжелая АА, n=16	31	96.9	1	3.1	15	93.8	1	6.2	0	0.0
3	Тяжёлая АА, n=46	90	97.8	2	2.2	44	95.7	2	4.3	0	0.0
4	Сверхтяжёлая, n=24	47	98.0	1	2.0	23	95.8	1	4.2	0	0.0
5	Сравниваемая контрольная, n=98	194	99.0	2	1.0	96	98.0	2	2.0	0	0.0

При сравнении основной группы пациентов со здоровыми лицами было отмечено некоторое увеличение частоты мутантного аллеля А (2,3% против 1,0%) и гетерозиготы G/A (4,7% против 2,0%), однако эти различия не имели статистической значимости (смотрите Таблицу 2).

Таблица 2

**Двухсторонний анализ различий в полиморфном гене IL23R (G/A) в
основной и контрольной группах**

Аллели и генотипы	Группы				χ^2	P	RR	ДИ	OR	ДИ
	I-я -основная АА		V-я - контрольная я							
	n	%	n	%						
G	168	97.7	194	99.0	1.0	0.4	1.0	0.32-3.05	0.4	0.08-2.28
A	4	2.3	2	1.0	1.0	0.4	1.0	0.11-9.38	2.3	0.44-12.2
G/G	82	95.3	96	98.0	1.0	0.4	1.0	0.31-3.08	0.4	0.08-2.28
G/A	4	4.7	2	2.0	1.0	0.4	2.3	0.72-7.21	2.3	0.44-12.5

Данные результаты свидетельствуют об отсутствии самостоятельной ассоциации локуса *IL23R* (*rs11209026*) с риском развития заболевания в изученной популяции.

Оценка влияния полиморфизма на тяжесть течения АА также не выявила значимых корреляций. Максимальная частота неблагоприятного варианта G/A

(6,3%) наблюдалась при нетяжелой форме, в то время как при сверхтяжелой форме она составляла 4,2% (смотрите Таблицу 3).

Таблица 3

**Двухсторонний анализ различий в полиморфном гене IL23R (G/A)
между группой пациентов с нетяжелой АА и здоровым контролем**

Аллели и генотипы	Группы				χ^2	P	RR	ДИ	OR	ДИ
	II-я – нетяжелая АА		V – я - контрольна я							
	n	%	N	%						
G	31	96.9	194	99.0	0.9	0.4	1.0	0.04-24.0	0.3	0.03-3.21
A	1	3.1	2	1.0	0.9	0.4	1.0	0.21-4.92	3.1	0.31-31.5
G/G	15	93.8	96	98.0	1.0	0.4	1.0	0.04-25.1	0.3	0.03-3.24
G/A	1	6.3	2	2.0	1.0	0.4	3.1	0.12-80.5	3.2	0.3-33.14

В то же время в группе пациентов с тяжелой АА в сравнительном аспекте со здоровыми различия в распределении аллелей и генотипов полиморфного гена IL23R (G/A) также не отличались своей значимостью между аллельными вариантами (аллель G – 97.8% против 99.0%; $\chi^2=0.6$; P=0.5; RR=1.0; ДИ: 0.14-6.94; OR=0.5; ДИ: 0.07 - 3.2 и аллель A – 2.2% против 1.0%; $\chi^2=0.6$; P=0.5; RR=1.0; ДИ: 0.15-6.95; OR=2.2; ДИ: 0.31-14.8) и генотипическими вариантами (генотип G/G – 95.7% против 98.0%; $\chi^2=0.6$; P=0.5; RR=1.0; ДИ: 0.13-7.07; OR=0.5; ДИ: 0.07-3.21 и генотип G/A - 4.3% против 2.0%; $\chi^2=0.6$; P=0.5; RR=2.1; ДИ: 0.29-5.42; OR=2.2; ДИ: 0.31-15.3) (смотрите Таблицу 4).

Таблица 4

**Двухсторонний анализ различий в полиморфном гене IL23R (G/A)
между группой пациентов с нетяжелой АА и здоровым контролем**

Аллели и генотипы	Группы				χ^2	P	RR	ДИ	OR	ДИ
	III-я – тяжелая АА		V – я - контрольна я							
	n	%	N	%						
G	90	97.8	194	99.0	0.6	0.5	1.0	0.14-6.94	0.5	0.07 - 3.2
A	2	2.2	2	1.0	0.6	0.5	1.0	0.15-6.95	2.2	0.31-14.8
G/G	44	95.7	96	98.0	0.6	0.5	1.0	0.13-7.07	0.5	0.07-3.21
G/A	2	4.3	2	2.0	0.6	0.5	2.1	0.29-5.42	2.2	0.31-15.3

В группе пациентов со сверхтяжелой АА по отношению к контролю в

распределении аллелей и генотипов полиморфного гена IL23R (G/A) установленные различия не имели значимый характер (аллель G – 97.9% против 99.0%; $\chi^2=0.4$; P=0.6; RR=1.0; ДИ: 0.04-23.7; OR=0.5; ДИ: 0.05-5.19 и аллель A – 2.1% против 1.0%; $\chi^2=0.4$; P=0.6; RR=1.0; ДИ: 0.21-4.87; OR=2.1; ДИ: 0.19-22.1), так и генотипическими вариантами (генотип G/G – 95.8% против 98.0%; $\chi^2=0.4$; P=0.6; RR=1.1; ДИ: 0.04-24.4; OR=0.5; ДИ: 0.04-5.24 и генотип G/A – 4.2% против 2.0%; $\chi^2=0.4$; P=0.6; RR=2.0; ДИ: 0.08-51.0; OR=2.1; ДИ: 0.19-22.8) (смотрите Таблицу 5).

Таблица 5

Двухсторонний анализ различий в полиморфном гене IL23R (G/A) между группой пациентов с нетяжелой АА и здоровым контролем

Аллели и генотипы	Группы				χ^2	P	RR	ДИ	OR	ДИ
	IV-я – сверхтяжелая АА		V-я - контрольная							
	n	%	N	%						
G	47	97.9	194	99.0	0.4	0.6	1.0	0.04-23.7	0.5	0.05-5.19
A	1	2.1	2	1.0	0.4	0.6	1.0	0.21-4.87	2.1	0.19-22.1
G/G	23	95.8	96	98.0	0.4	0.6	1.0	0.04-24.4	0.5	0.04-5.24
G/A	1	4.2	2	2.0	0.4	0.6	2.0	0.08-51.0	2.1	0.19-22.8

Сравнительный анализ между подгруппами (например, нетяжелая vs тяжелая) показал идентичные результаты (P = 0,8), что исключает данный полиморфизм из числа факторов, определяющих прогрессию заболевания.

Биологическая роль пути IL-23/STAT3/IL-17 в патогенезе аутоиммунной деструкции костного мозга не вызывает сомнений. Интерлейкин-23 способствует дифференцировке клеток и секреции воспалительных цитокинов, что теоретически должно коррелировать с тяжестью АА. Однако наше исследование показало, что в узбекской популяции генетическая вариабельность локуса *rs11209026* не является детерминирующим фактором этого процесса.

Отсутствие статистической значимости может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, низкой частотой мутантного аллеля А в исследованной популяции (всего 1–2%), что характерно для многих азиатских этнических групп в отличие от европейских. Во-вторых, возможно, что другие локусы гена *IL23R* или сопряженные с ним гены сигнального пути STAT3 имеют большее влияние на фенотип заболевания.

Тем не менее, тенденция к двукратному повышению частоты генотипа G/A у больных (4,7%) по сравнению со здоровыми (2,0%) заслуживает внимания и может указывать на наличие слабого эффекта, который может быть выявлен на более крупных выборках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В узбекской популяции полиморфизм гена *IL23R* (G/A) характеризуется высокой частотой доминантного аллеля G (более 97%) и низкой представленностью мутантного аллеля A. Не обнаружено статистически значимой связи между аллельными вариантами локуса *rs11209026* и риском развития апластической анемии ($P = 0,4$). Генетический вариант *IL23R* (G/A) не является маркером тяжести клинического течения АА, так как распределение генотипов между группами с разной степенью панцитопении было равномерным ($P > 0,05$). Результаты исследования позволяют пересмотреть список потенциальных прогностических маркеров для региона и сфокусировать дальнейшие изыскания на других звеньях сигнального пути IL-23/Th17.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abdollahi E., et al. Role of IL-23R gene in immune-mediated diseases. *Journal of Immunotoxicology*. 2016;13(3):286-300.
2. Boboev K.T., et al. Molecular genetics of hematological disorders in Uzbekistan. *Journal of Hematology & Transfusion*. 2023;11(1):105-112.
3. Di Meglio P., et al. The IL23R R381Q variant and human Th17 response. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e17160.
4. Gaman G., et al. Cytokine gene polymorphisms and bone marrow histology. *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50(4):669-674.
5. Giudice V., et al. Cell signaling in Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology*. 2022;59(1):13-20.
6. Kordasti S., et al. Th17 and Treg cells in bone marrow failure. *Blood*. 2016;127(1):1-10.
7. Marsh J.C., et al. Diagnosis and management of aplastic anemia. *British Journal of Haematology*. 2009;147:43-70.
8. Nakao S. Pathogenesis of aplastic anemia in Asian populations. *International Journal of Hematology*. 2020;111:1-8.
9. Young N.S. Aplastic Anemia. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(17):1643-1656.
10. Zeng Y., Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Clinical & Experimental Immunology*. 2015;180(3):361-370.