



Шарипова О.А. ✉, Маматкулова Д.Х., Бахронов Ш.С.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Роль полиморфных маркеров генов цитокинов в развитии и течении рецидивирующих бронхитов у детей с тимомегалией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Шарипова О.А.; сбор материала – Бахронов Ш.С.; статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста – Шарипова О.А., Маматкулова Д.Х.

Подана: 22.05.2023

Принята: 20.11.2023

Контакты: bahronovsh@gmail.com

Резюме

Введение. Лимфатический диатез у детей, сопровождающийся тимомегалией, характеризуется снижением адаптационных возможностей организма, а также способствует развитию болезней. С этой точки зрения интересно было изучить риск развития рецидивирующего бронхита (РБ) у детей с тимомегалией, а также клинические особенности его течения.

Цель. Установить клинические особенности рецидивирующего бронхита у детей с тимомегалией в зависимости от полиморфных маркеров генов TNF- α (-308) G/A, IL-6 (-174) C/G, IL-1 β (-31) T/C, IL-10 (-592) C/A и IL-4 (-589) C/T.

Материалы и методы. В исследование были включены 57 детей в возрасте от 2 до 7 лет с рецидивирующим бронхитом с тимомегалией – основная I группа. II группу контроля составили 110 условно здоровых детей того же возраста. Тимомегалию I степени (КТТИ 0,33–0,36) выявили у 15 (26,3%) пациентов, II степени (КТТИ 0,37–0,42) – у 20 (35,1%) и III степени (КТТИ 0,43 и более) – у 22 (38,6%) пациентов. Проведен анализ ассоциативной связи полиморфных вариантов генов rs1143627 IL-1 β , rs18000629 ФНО- α , rs 1800795 IL-6, rs 2243250 IL-4 и rs 1800872 IL-10 с риском развития рецидивирующего бронхита у пациентов узбекской национальности, кроме того, изучено влияние генетического полиморфизма на клиническое течение рецидивирующего бронхита и выраженность основных симптомов, характерных для этой патологии.

Результаты. Результаты исследования полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β показали, что шанс обнаружения функционального неблагоприятного аллеля С у детей II группы повышался в 1,8 раза (95% CI 1,118–3,022). Анализ распределения частоты неблагоприятного С/С генотипа полиморфизма T-31C гена IL-1 β у пациентов I группы определялся достоверно чаще (15,8% RR=2,2; 95% CI 0,885–5,324, $\chi^2=2,98$; $p=0,05$). Частота распределения аллелей С и Т гена IL-4 в I группе пациентов показала достоверное увеличение частоты неблагоприятного аллеля Т (RR=2,9; 95% CI 0,851–9,845, $\chi^2=9,22$; $p=0,002$). Анализ распределения гомозиготного генотипа С/С также показал его достоверное снижение в I группе пациентов по сравнению с группой контроля (RR=0,7; 95% CI 0,518–0,926, $\chi^2=7,69$; $p=0,01$), что является маркером высокого риска развития РБ у детей с тимомегалией. Показатели гетерозиготного носительства С/Т генотипа имели достоверное повышение у пациентов I группы (OR=2,0; 95% CI 1,002–3,915, $\chi^2=3,93$; $p=0,05$).

Выводы. Генетическим маркером риска развития рецидивирующих бронхитов у детей с тимомегалией является аллель С и генотип СС полиморфизма (-31) гена IL-1 β , аллель Т и генотипы СТ/ТТ полиморфизма (-589) гена IL-4. Ассоциация между полиморфными вариантами генотипа СС полиморфизма (-31) гена IL-1 β , генотипа СТ (-589) гена IL-4, генотипа СG (-174) гена IL-6 и генотипа G/A (-308) гена TNF- α у пациентов с рб с тимомегалией является маркером тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: рецидивирующий бронхит, тимомегалия, предрасположенность, аномалии конституции, диатезы, цитокины, генетический полиморфизм

Sharipova O. ✉, Mamatkulova D., Bakhronov Sh.
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

The Role of Polymorphic Markers of Cytokine Genes in the Development and Course of Recurrent Bronchitis in Children with Thymomegaly

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Sharipova O.; collection of material – Bakhronov Sh.; statistical data processing, analysis and interpretation of the results, writing the text – Sharipova O., Mamatkulova D.

Submitted: 22.05.2023

Accepted: 20.11.2023

Contacts: bakhronovsh@gmail.com

Abstract

Introduction. Lymphatic diathesis in children, accompanied by thymomegaly, is characterized by a decrease in the body's adaptive capabilities and also contributes to the development of diseases. From this point of view, it was interesting to study the risk of developing recurrent bronchitis in children with thymomegaly, as well as the clinical features of its course.

Purpose. Establish the clinical features of recurrent bronchitis in children with thymomegaly depending on the polymorphic markers of the genes TNF- α (-308) G/A, IL-6 (-174) C/G, IL-1 β (-31) T/C, IL-10 (-592) C/A and IL-4 (-589) C/T.

Materials and methods. The survey included 57 children aged 2 to 7 years of recurrent bronchitis with thymomegaly, the main group I. Control group II consisted of 110 conditionally healthy children of the same age. Thymomegaly I degree (CTTI 0.33–0.36) was detected in 15 (26.3%) patients, II (CTTI 0.37–0.42) – at 20 (35.1%) and III degree (CTTI 0.43 or more) – in 22 (38.6%) sick children. An analysis of the association of polymorphic variants of the genes rs1143627 IL-1 β , rs1800629 TNF- α , rs 1800795 IL-6, rs 2243250 IL-4 and rs 1800872 IL-10 with the risk of developing recurrent bronchitis in the Uzbek nationality was carried out. And also studied the influence of genetic polymorphism on the clinical course of recurrent bronchitis and the severity of the main symptoms characteristic of this pathology.

Results. The results of the study of the rs1143627 polymorphism of the IL-1 β gene showed that the chance of detecting a functional unfavorable allele C in children of group

II increased by 1.8 times 95% (CI 1.118–3.022). Analysis of the frequency distribution of the unfavorable C/C genotype of the T-31C polymorphism of the IL-1 β gene in patients of group I was determined significantly more often (15.8% RR=2.2; 95% CI 0.885–5.324, $\chi^2=2.98$; $p=0.05$). The distribution frequency of the C and T alleles of the IL-4 gene in group I patients showed a significant increase in the frequency of the unfavorable T allele (RR=2.9; 95% CI 0.851–9.845, $\chi^2=9.22$; $p=0.002$). An analysis of the distribution of the homozygous C/C genotype also showed a significant decrease in the I-group of patients compared with the control group (RR=0.7; 95% CI 0.518–0.926, $\chi^2=7.69$; $p=0.01$), being a marker of a high risk of developing recurrent bronchitis in children with thymomegaly. Indicators of heterozygous carriage of the C/T genotype had a significant increase in patients of group I (OR=2.0; 95% CI 1.002–3.915, $\chi^2=3.93$; $p=0.05$).

Conclusions. A genetic marker for the risk of developing recurrent bronchitis in children with thymomegaly is the C allele and genotype, CC polymorphism (-31) of the IL-1 β gene, T allele and CT/TT genotypes of the polymorphism (-589) of the IL-4 gene. Association between polymorphic variants of the CC genotype of polymorphism (-31) of the IL-1 β gene, the CT genotype (-589) of the IL-4 gene, the CG genotype (-174) of the IL-6 gene, and the G/A genotype (-308) of the TNF- α gene in patients recurrent bronchitis with thymomegaly are a marker of the severe course of the disease.

Keywords: recurrent bronchitis, thymomegaly, predisposition, constitutional anomalies, diathesis, cytokines, genetic polymorphism

■ ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее частых поражений нижних дыхательных путей является бронхит, в том числе рецидивирующий бронхит (РБ), занимающий второе место в структуре заболеваемости в детском возрасте после острых заболеваний верхних дыхательных путей со средним приростом на 1‰ в год [1, 2, 14].

По данным Ю.Г. Антипкина [2], группой риска по формированию хронического бронхита являются дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей, а именно с рецидивирующим бронхитом.

Одной из главных причин в развитии рецидивирующего бронхита у детей является неблагоприятный преморбидный фон [3]. К таким состояниям относятся и конституциональные особенности, среди которых немаловажное значение имеет лимфатический диатез. У детей с лимфатическим диатезом отмечается высокая частота респираторной заболеваемости, а также бактериальных осложнений [4]. Кроме того, ряд авторов отмечают более высокий уровень смертности у данной когорты детей [5, 6].

Тимомегалия, обусловленная недостаточностью лимфатической системы, связана со сниженной функцией вилочковой железы, дисфункцией эндокринной системы, ввиду чего эти дети плохо переносят любые инфекционные заболевания. Кроме того, тимомегалия создает специфический фон, на котором любое заболевание меняет свое течение и клиническую картину [7, 8].

Несмотря на то, что проблема лечения, профилактики бронхитов у детей хорошо освещена в литературе, генетические основы остаются малоизученными. В этой связи актуальным является выявление и изучение генетических маркеров у детей с рецидивирующим бронхитом. Исходя из современных данных патогенеза поражения

органов дыхания у детей, гены про- и противовоспалительных цитокинов являются генами-кандидатами и тесно связаны с развитием и клиническим течением этих заболеваний [9]. Как известно, особое значение в иммунных реакциях и воспалительных процессах имеет IL-1 β , который индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-6, низкомолекулярных медиаторов воспаления [10]. Также IL-1 β участвует в регуляции иммунного ответа, которому придают ключевое значение в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний [11].

Исследования, проведенные в Узбекистане, по определению роли полиморфного варианта TNF- α 308G>A в развитии бронхиальной астмы и хронического бронхита показали, что аллель A и генотипы A/A и A/G являются маркерами повышенного риска развития заболеваний бронхолегочной системы как в группе пациентов с бронхиальной астмой, так и у детей с хроническим бронхитом [12].

Генотипическое многообразие и полиморфизм многочисленных генов человека определяют предрасположенность к заболеваниям, в том числе органов дыхания [13].

Решение вопроса на молекулярно-генетическом уровне с исследованием полиморфизма генов основных цитокинов раскроет механизмы развития данной патологии, даст возможность новым направлениям в диагностике, совершенствовании схемы лечения, а также внесет вклад в прогнозирование заболевания у данной категории пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить клинические особенности рецидивирующих бронхитов у детей с тимомегалией в зависимости от полиморфных маркеров генов TNF- α (-308) G/A, IL-6 (-174) C/G, IL-1 β (-31) T/C, IL-10 (-592) C/A и IL-4 (-589) C/T.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 57 детей в возрасте от 2 до 7 лет с рецидивирующим бронхитом с тимомегалией – основная I группа. II группу контроля составили 110 условно здоровых детей того же возраста. Диагноз «рецидивирующий бронхит» устанавливали в соответствии с критериями МКБ-10.

Степень тимомегалии определяли путем оценки размера вилочковой железы на рентгенограмме грудной клетки на основе величины кардио-тимико-торакального индекса: отношения ширины тимуса к ширине грудной клетки на уровне куполов диафрагмы.

Тимомегалию I степени (КТТИ 0,33–0,36) выявили у 15 (26,3%) пациентов, II степени (КТТИ 0,37–0,42) – у 20 (35,1%) и III степени (КТТИ 0,43 и более) – у 22 (38,6%). При этом увеличение правой доли железы наблюдалось у 12 пациентов (26,66%), левой доли – у 19 (42,22%) и у 26 (45,6%) пациентов было двустороннее увеличение вилочковой железы.

У пациентов I группы при первичном осмотре обращали на себя внимание внешние признаки лимфатического диатеза, состояние тимуса и периферических лимфоидных органов. У 48 (84,2%) пациентов устанавливали пастозный *habitus*, который обычно отмечался с рождения. У 35 (61,4%) пациентов масса тела при рождении была большой, с избыточной прибавкой массы и длины тела в течение первого года жизни.

У 45 (78,9%) пациентов основной группы во всех возрастных категориях обострения заболевания протекали с бронхообструктивным синдромом.

Рецидивы заболевания у пациентов I группы с тимомегалией I степени повторялись 4–5 раз в год, при II степени – 5–6 раз и III степени – 6–8 раз в год.

У всех пациентов с рецидивирующим бронхитом с тимомегалией, а также у условно здоровых детей узбекской национальности, которые составили контрольную группу, проведено ПЦР-генотипирование полиморфизма T-31C гена IL-1 β , G-308 A гена TNF- α , C-174 G гена IL-6, C-592 A гена IL-10 и C-589 T гена IL-4 в лаборатории молекулярной генетики НИИ гематологии и переливания крови (г. Ташкент).

Взятие крови осуществляли натошак из локтевой вены обследуемых детей в стерильных условиях.

Забор биоматериала производили с использованием стандартных вакуумных пробирок, содержащих антикоагулянт ЭДТА-К3 (Vacutainer Becton Dickinson International, США). Геномная ДНК для ПЦР-исследований выделялась с применением комплекта реагентов «Ампли Прайм РИБО-преп» («Некст Био», Россия). Концентрацию геномной ДНК измеряли на спектрофотометре Nano Drop 2000 (NanoDrop Technologies, США) при длине волны 260/280 нм. Чистота всех образцов ДНК составила 1,7/1,8. Детекции генетических локусов TNF- α G308A гена rs 1800629, IL-6 C174G гена rs1143627, IL- β гена rs1143627 и IL-10 C592A гена rs1800872, IL-4 C589T гена rs 2243250 осуществляли методом аллель-специфичной ПЦР с последующим электрофоретическим разделением продуктов амплификации.

Анализ ПЦР проводили с использованием термоциклеров CG1-96 (Corbett Research QIAGEN, Германия) и Applied Biosystems (модель 2720, США) и в соответствии со следующими программами амплификации: предварительная денатурация – 94 °C (10 мин 1 цикл), 13 000 циклов амплификации: 94 °C (30 с) – денатурация, 65 °C (30 с) – отжиг праймеров, 65 °C (30 с) – элонгация и заключительный синтез 72 °C (1 мин 1 цикл), 10 мин хранение.

Разделение продуктов амплифицированных фрагментов, т. е. учет результатов ПЦР, проводили в 2% агарозном геле, приготовленном на специальном ТАЕ-буфере методом горизонтального электрофореза. Для визуализации ПЦР-фрагментов, т. е. результатов электрофореза, использовали 1% раствор красителя этидиум бромид. Фрагменты анализируемых продуктов ПЦР (ДНК) визуализировались на УФ-транс-иллюминаторе (с длиной волны 310 нм) со встроенной цифровой камерой. Результаты анализа флуоресцентного сигнала для каждого из образцов позволяют дать ответ о наличии или отсутствии каждого аллеля в гетеро- или гомозиготной форме.

В качестве инструмента статистических вычислений использовали пакет программ «R – язык программирования для статистической обработки данных».

Достоверность различий частот аллелей и генотипов оценивали с использованием 95% доверительного интервала (CI) для генерального значения частоты. Силу ассоциации выражали в значениях относительного риска, рассчитанного как отношение шансов (OR), приводя 95% доверительный интервал.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β показывают статистически значимые различия в распределении частот аллелей данного полиморфизма, при котором шанс обнаружения функционального неблагоприятного

Таблица 1
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса T-31C гена IL-1 β у пациентов с РБ с тимомегалией
Table 1
Frequency distribution of alleles and genotypes of the T-31C polymorphic locus of the IL-1 β gene in RD patients with thymomegaly

Аллели и генотипы	Основная I группа, n=57		Контрольная II группа, n=110		χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	n	%	n	%						
T	74	64,9	170	77,3	5,83	0,001	1,5	1,089; 2,188	1,8	1,118; 3,022
C	40	35,1	50	22,7						
T/T	26	45,6	68	61,8	4,01	0,001	0,7	0,536; 1,015	0,5	0,271; 0,99
T/C	22	38,6	34	30,9	1,00	0,3	1,2	0,812; 1,92	1,4	0,72; 2,744
C/C	9	15,8	8	7,3	2,98	0,01	2,2	0,885; 5,324	2,4	0,869; 6,579

аллеля С у детей I группы повышался в 1,8 раза (22,7%; RR=1,5; 95% CI 1,089–2,188, $\chi^2=5,83$; p=0,001) (табл. 1).

Частота дикого гомозиготного генотипа IL-1 β T/T у пациентов I группы выявлялась статистически достоверно реже (45,6%), чем у контрольной группы (61,8% (RR=0,7; 95% CI 0,536–1,015, $\chi^2=4,01$; p=0,001)), что свидетельствует о возможном защитном эффекте данного генотипа в отношении формирования РБ у детей с тимомегалией.

Гетерозиготный генотип T/C среди пациентов I группы встречался чаще по сравнению с контролем, и коэффициент отношения шансов показал, что шанс обнаружения этого генотипа составил 1,4 (RR=1,2; 95% CI 0,812–1,920, $\chi^2=1,0$; OR=1,4; 95% CI 0,720–2,744).

Анализ распределения частоты неблагоприятного C/C генотипа полиморфизма T-31C гена IL-1 β у пациентов I группы определялся достоверно чаще (15,8% RR=2,2; 95% CI 0,885–5,324, $\chi^2=2,98$; p=0,01).

Полученные анализы по полиморфизму T-31C гена IL-1 β показали высокую частоту встречаемости мутантного аллеля С среди пациентов I группы по сравнению с группой контроля. Эти данные позволяют сделать предположение о функциональной значимости носительства -31C аллеля в развитии рецидивирующего бронхита у детей с тимомегалией. Оценка индивидуального риска развития рецидивирующего бронхита, основанная на выявлении генетических особенностей пациентов, позволит оптимизировать проведение лечебно-профилактических мероприятий.

Для оценки ассоциативной связи полиморфизма rs 2243250 гена IL-4 с риском развития рецидивирующего бронхита у детей с тимомегалией проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов основной группы пациентов и условно здоровых детей контроля. Результаты исследования в сравниваемых группах представлены в табл. 2.

Частота распределения аллелей С и Т гена IL-4 в I группе пациентов составила 69,3 и 30,7% и в контрольной группе – 83,6 и 16,4% соответственно. При статистической обработке выявлено достоверное увеличение частоты неблагоприятного аллеля Т, которое показало значимую связь с заболеванием (RR=2,9; 95% CI 0,851–9,845, $\chi^2=9,22$; p=0,002). Анализ распределения гомозиготного генотипа C/C также показал его достоверное снижение в I группе пациентов по сравнению с группой контроля

Таблица 2
Частота распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса C589T гена IL-4 у пациентов I группы и контрольной группы
Table 2
The frequency of distribution of alleles and genotypes of the C589T polymorphic locus of the IL-4 gene in patients of group I and control

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная I группа, n=57	79	69,3	35	30,7	28	49,1	23	40,4	6	10,5
2	Контрольная II группа, n=110	184	83,6	36	16,4	78	70,9	28	25,5	4	3,6

(RR=0,7; 95% CI 0,518–0,926, $\chi^2=7,69$; $p=0,01$), что является маркером высокого риска развития РБ у детей с тимомегалией. Показатели гетерозиготного носительства С/Т генотипа имели достоверное повышение у пациентов I группы (OR=2,0; 95% CI 1,002–3,915, $\chi^2=3,93$; $p=0,05$). Согласно анализу, частота мутантного Т/Т генотипа полиморфизма C-589T гена IL-4 почти в 3 раза повышена в I группе пациентов – 10,5% против контрольной группы – 3,6% соответственно (RR=2,9; 95% CI 0,851–9,845, $\chi^2=3,17$; $p=0,1$).

Таким образом, полученные результаты исследования дают основание предположить, что полиморфный вариант локуса C589T гена IL-4 является маркером риска развития РБ у детей с тимомегалией узбекской национальности.

Изучение частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 G308A гена TNF- α показало статистически значимое повышение неблагоприятного аллеля А у пациентов I группы (10,5%), и относительный риск развития патологии составил 1,4, по сравнению с детьми контрольной группы (7,3%; RR=1,4; 95% CI 0,709; 2,954, $\chi^2=1,03$; $p=0,3$), тогда как дикий аллель G у детей I группы определялся реже (89,5%) по сравнению с условно здоровыми детьми (92,7%) (табл. 3).

Рассчитанный коэффициент отношения шансов показал, что шанс обнаружения функционального неблагоприятного аллеля А у детей I группы повышался в 1,5 раза (95% CI 0,684–3,29).

Как видно из табл. 3, частота дикого гомозиготного генотипа G/G гена TNF- α у пациентов I группы оказалась ниже, чем у условно здоровых детей (79 против 85,4%

Таблица 3
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса G308A гена TNF- α у пациентов основной и контрольной групп
Table 3
Distribution of Allele and Genotype Frequencies of the G308A Polymorphic Locus of the TNF- α Gene in Patients and Control Groups

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная I группа, n=57	102	89,5	12	10,5	45	79	12	21	0	0
2	Контрольная II группа, n=110	204	92,7	16	7,3	94	85,4	16	14,5	0	0

соответственно при $RR=0,9$; 95% CI 0,791–1,078, $\chi^2=1,14$; $p<0,3$). Увеличение количества гомозиготного G/G генотипа у детей контрольной группы свидетельствует о возможном защитном эффекте данного генотипа в отношении формирования РБ у детей с тимомегалией. Гетерозиготный генотип G/A среди пациентов I группы встречался чаще, по сравнению с контролем, и коэффициент отношения шансов показал, что риск развития РБ при наличии данного генотипа увеличивается в 1,4 раза ($OR=1,6$; 95% CI 0,684–3,588, $\chi^2=1,14$).

Из литературных данных известно, что для аллелей и генотипов полиморфизма G-308A гена TNF- α характерны некоторые различия частот между этническими группами [15, 16]. Согласно этим данным, для монголоидов частота встречаемости неблагоприятного генотипа A/A составляет 0–2% [15]. Подтверждением этого является наше исследование, которое показало, что во всех исследуемых группах не выявлено случаев носительства генотипов A/A гена TNF- α .

Таким образом, полученные результаты исследования указывают, что полиморфизм G-308A гена TNF- α не влияет на развитие РБ у детей с тимомегалией.

Изучение прогностической эффективности полиморфизма rs1800872 гена IL-10 показало, что показатели уровня специфичности и чувствительности ($SE=0,37$) данного локуса значимо отклоняются в сторону специфичности ($SP=61$). Несмотря на низкий показатель $OR=0,9$, рассчитанный показатель прогностической эффективности данного маркера для общей выборки составил $AUC=0,49$. Также у пациентов I группы показатели чувствительности, специфичности и прогностическая эффективность данного локуса соответствовали $SE=0,34$, $SP=0,61$, $AUC=0,48$ и $SE=0,42$, $SP=0,61$, $AUC=0,51$, что может свидетельствовать о не очень высоком самостоятельном воздействии данного полиморфизма на риск развития рецидивирующего бронхита у пациентов узбекской национальности.

Для оценки ассоциативной связи полиморфизма rs18000795 гена IL-6 с риском развития РБ проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов в исследованных группах пациентов и группе контроля.

Распределение частот аллелей C и G гена IL-6 в I группе составило 78,1 и 21,9% и в контрольной группе 82,3 и 17,7% соответственно. При статистической обработке выявлено незначимое увеличение частоты неблагоприятного аллеля G у пациентов I группы, при этом относительный риск развития патологии составил 1,2 раза ($RR=1,2$; 95% CI 0,790–1,937, $\chi^2=0,86$; $p=0,4$). Согласно анализу, распределение генотипа C/C в I группе пациентов составило 57,9%, в контрольной группе – 68,2%. Показатели гомозиготного генотипа C/C имели тенденцию к снижению по сравнению с группой контроля ($RR=0,8$; 95% CI 0,658–1,096, $\chi^2=1,74$; $p=0,2$). Частота гетерозиготного носительства C/G генотипа у пациентов I группы – 36,8%, в контрольной группе – 28,2%. Показатели гетерозиготного генотипа C/G имели тенденцию к повышению по сравнению с группой контроля ($RR=1,3$; 95% CI 0,832–2,055, $\chi^2=1,31$; $p=0,25$). Однако следует отметить повышение гомозиготного G/G генотипа у пациентов с РБ с тимомегалией, которое в 1,4 раза превышало значение контрольной группы ($RR=1,4$; 95% CI 0,335–6,247, $\chi^2=0,25$; $p=0,6$).

Таким образом, данный полиморфизм не является маркером предрасположенности к рецидивирующему бронхиту у детей с тимомегалией, хотя аллель C и гомозиготный генотип C/C имеют протективный характер в развитии заболевания.

Необходимо отметить, что особый интерес представляет оценка влияния генетического полиморфизма на клиническое течение бронхолегочных заболеваний и выраженность основных симптомов, характерных для этих патологий. Зная данные о роли полиморфизма генов в зависимости от характера протекания заболеваний, можно предвидеть динамику клинической симптоматики болезни, а также формирование рецидивов или хронического течения процесса. Из возможных индивидуально-особенностей течения рецидивирующего бронхита в зависимости от генетических факторов была проанализирована ассоциация полиморфизма генов выбранных цитокинов с такими клиническими признаками, как температурная реакция, интоксикационный и бронхообструктивный синдром, а также длительность обострения рецидивирующего бронхита.

При изучении особенностей клинического проявления рецидивирующего бронхита на фоне тимомегалии обнаружено, что у 42% детей с гетерозиготными генотипами (ТС) по гену IL-1 β (T31C), а также у 8,7% пациентов с гетерозиготными генотипами (GA) по гену TNF- α (G308A) в клиническом течении превалировала высокая температура тела (38–39 °C). У 8,7% детей выявили мутантный гомозиготный генотип (CC) по гену IL-1 β (T31C), а температурная реакция была гектического характера (40 °C).

Ассоциация полиморфного локуса T-31C гена IL-1 β и G308A гена TNF- α в гетерозиготном состоянии встречалась только у детей с тимомегалией II–III степени. У этих пациентов отмечалась гектическая температура тела в период обострения заболевания (40 °C).

При анализе ассоциации полиморфизма генов цитокинов IL-1 β (T31C), TNF- α (G308A), IL-6 (C174G) у 21% пациентов с гетерозиготными генотипами (ТС, GA, CG) обнаружена высокая температура (38–39 °C) и отмечался длительный (30,8 $\pm$ 2,2 дня) кашель. Также нами установлено, что гетерозиготное носительство (CG) и мутантный гомозиготный генотип (GG) IL-6 (C174G) изолированно не встречались.

У 15,8% пациентов I группы, имеющих гетерозиготные генотипы GA и CG полиморфных маркеров генов TNF- α (G308A), IL-6 (C174G), рецидив заболевания начинался с субфебрильной (37,5 °C) температуры тела и длительность обострения составила 14–18 дней.

Ассоциация между полиморфными вариантами генотипа AA полиморфизма (-592) гена IL-10, генотипа TC (-31) гена IL-1 β и генотипа CT (-589) гена IL-4 встречалась у 17,54% пациентов с рецидивирующим бронхитом на фоне тимомегалии, у которых отмечался выраженный бронхообструктивный синдром, а также отмечались частые рецидивы заболевания. Анализ данных показал, что такая ассоциация полиморфных вариантов генотипов встречалась только у пациентов с III степенью тимомегалии.

■ ВЫВОДЫ

1. Генетическим маркером риска развития рецидивирующих бронхитов у детей с тимомегалией является аллель С и генотипы ТС/СС полиморфизма (-31) гена IL-1 β , (OR=2,4; 95% ДИ (0,7–4,5)), аллель Т и генотипы СТ/ТТ полиморфизма (-589) гена IL-4 (OR=3,1; 95% CI 0,8–11,5).
2. Ассоциация между полиморфными вариантами генотипа СС полиморфизма (-31) гена IL-1 β , генотипа СТ (-589) гена IL-4, генотипа CG (-174) гена IL-6 и генотипа G/A (-308) гена TNF- α у пациентов с рб с тимомегалией является маркером тяжелого течения заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Raisky D.V., Dzhumagaziev A.A., et al. Epidemiological features of acute bronchitis in Astrakhan children from 0 to 5 years of age from 2002 to 2012. *Modern science and education*. International Scientific and Practical Conference. 2013 July 31. P. 22–25. (in Russian)
2. Antipkin Yu.G., Lapshin V.F. Recurrent bronchitis in children: modern issues of pathogenesis and diagnosis. *Pediatrics*. 2017;4(43):16. (in Russian)
3. Tatochenko V.K. *Respiratory diseases in children: a practical guide*. New ed., additional. Pediatrics; 2012. 480 p. (in Russian)
4. Sapozhnikov V.G., Konyakhina A.P. Specificity of the course of acute respiratory viral infections in young children with exudative-catarrhal diathesis. *Bulletin of new medical technologies*. 2017;(1). P. 95–101. (in Russian)
5. Rovda Yu.I., Silantieva I.V. The problem of lymphaticism in pediatrics. *Mother and Child in Kuzbass*. 2011;1(44):3–9. (in Russian)
6. Rovda Yu.I., Minyailova N.N., et al. Aspects of the thymus gland (thymus) of childhood (part II). *Mother and Child in Kuzbass*. 2021;1(84):4–23. (in Russian)
7. Vozgoment O.V. On the role of lymphatic-hypoplastic diathesis in the fatal development of pathological processes in children and the criteria for its diagnosis. *Difficult patient*. 2014;12(5):26–30. (in Russian)
8. Minyailova N.N., Rovda Yu.I., Vedernikova A.V., Shabaldin A.V., Zinchuk S.F., Shmakova O.V., Golomidov A.V., Lobykina A.A., Sokharev V.V. Thymic gland aspects in childhood: morpho-functional reciprocal relationships between thymus, nervous and endocrine system, in particular, with the somatotrophic axis hormones. *Medical Immunology*. 2023;25(1):69–80. (in Russian)
9. Pikuzha O.I., Rizvanova F.F., Generalova E.V., Kravtsova O.A. Gene polymorphism of pro- and anti-inflammatory cytokines and acute bronchitis in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;(5):136–138. (in Russian)
10. Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;(1):84–95. (in Russian)
11. Nasonov E.L. The role of interleukin 1 β in the development of human diseases. *Scientific and practical rheumatology*. 2018;(4):19–27. (in Russian)
12. Furkat Shamsiev, et al. TNF- α polymorphism (-308G>A) in children with chronic bronchitis. *European Journal of Molecular et Clinical Medicine*. 2020;7(Issue 2):2515–2520. ISSN 2515-8260
13. Khotko E.A., Taganovich A.D. Polymorphism of receptor genes and their ligands in chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Journal. Belarus*. 2016;(3):36–42. (in Russian)
14. Zakirov I.I., Safina A.J., et al. Differential diagnosis of recurrent bronchitis in children. 2016;61(5):141–148. (in Russian)
15. Stashkevich D.S. *Topical issues of immunology: cytokine system, biological significance, genetic polymorphism, methods of determination*. Textbook. Chelyabinsk; 2016. 82 p. (in Russian)
16. Zykov M.V., et al. Study of rs1800629 (G-308A) TNF gene polymorphism in patients with ST elevation myocardial infarction. *Russian journal of cardiology*. doi: 10.15829/1560-4071-2014-10-13-18. (in Russian)