

Сравнительный анализ некоторых генетических маркеров хронического полипозного и бактериального риносинусита

* Пискунов Игорь Серафимович

д. м. н., профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий отделением рентгеновской и компьютерной томографии БМУ «Курская областная клиническая больница»

** E-mail: arina.levchenko@bk.ru

Резюме. Хронический риносинусит является самой распространенной патологией среди пациентов оториноларингологических клиник. Это заболевание подразделяется на хронический риносинусит как с полипозом носа, так и без него. На сегодняшний день нет четкой ясности в этиопатогенезе риносинусита, но, тем не менее, в последнее время все больше и больше ученых активно изучают генетические ассоциации данного заболевания. Нельзя с точностью указать все гены-кандидаты как хронического полипозного, так и хронического бактериального риносинусита. Нами были выявлены ассоциации полиморфизмов некоторых генов с риском развития хронического риносинусита.

Ключевые слова: риносинусит, полипозный риносинусит, бактериальный риносинусит, наследственность, генетические ассоциации.

LEVCHENKO A. S.**, PISKUNOV I. S.*, MEZENTSEVA O. YU.

FSBEI HE «Kursk state medical university» of the Ministry of health of the Russian Federation, Kursk

Comparative analysis of some genetic markers of chronic polyposis and bacterial rhinosinusitis

* Igor S. Piskunov

doctor of medical sciences, professor of the department of radiology and therapy, FSBEI HE «Kursk state medical university» of the Ministry of health of the Russian Federation, head of the department of x-ray and computed tomography, BMI «Kursk regional clinical hospital»

** E-mail: arina.levchenko@bk.ru

Summary. Chronic rhinosinusitis is the most common pathology among patients in otorhinolaryngology clinics. This disease is subdivided into chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. Today there is no clear clarity in the etiopathogenesis of rhinosinusitis, however, in recent years, more and more scientists are actively studying more genetic associations of this disease. It is impossible to accurately indicate all candidate genes for both chronic polyposis and chronic bacterial rhinosinusitis. We have identified associations of polymorphisms of some genes with the risk of developing chronic rhinosinusitis.

Key words: rhinosinusitis, polyposis rhinosinusitis, bacterial rhinosinusitis, heredity, genetic associations.

Хронический риносинусит – это широко распространенное заболевание с мультифакториальной этиологией. Существует хронический бактериальный (ХБРС) и хронический полипозный риносинусит (ХПРС). В современном мире среди оториноларингологов немало споров об этиологии и патогенезе этой патологии. Выдвигаются всевозможные версии и теории как среди отечественных специалистов, так и среди зарубежных. За внушительный срок поиска ответов на эти вопросы до сих пор не выявлен точный этиопатогенез риносинусита. Тем не менее огромное внимание уделяется генетической версии. Считают, что на предрасположенность к возникновению данного заболевания влияют так называемые гены-кандидаты, которые под воздействием тех или иных факторов среды могут как проявлять свое влияние, так и наоборот. Анализ зарубежных источников показал, что возможными генами-кандидатами риносинусита могут являться гены цитокинов, врожденного иммунитета, гены биотрансформации ксенобиотиков, гены метаболизма арахидоновой кислоты, гены главного комплекса гистосовместимости, а также связанные с локусом CFTR, отвечающие за ремоделирование тканей придаточных пазух носа, вовлеченные в развитие воспаления с участием Т-хелперов 2-го типа, и некоторые другие.

Цель работы – проведение сравнительного анализа генетических маркеров хронического бактериального и полипозного риносинуситов.

Материалы и методы

За 2012–2018 гг. нами было обследовано 100 пациентов с хроническим бактериальным риносинуситом и 100 пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. В качестве контрольной группы (100 человек) исследовались добровольцы, не страдающие и не страдавшие хроническим риносинуситом. Возрастной диапазон составил 18–60 лет.

Диагноз хронического бактериального риносинусита ставился на основании жалоб пациента на гнойное отделяемое из носа, заложенность носа, подъем температуры тела, а также на основании данных рентгенографии или КТ околоносовых пазух и результатов пункции пазух. Диагноз хронического полипозного риносинусита ставился при условии наличия у пациента полипозных образований в полости носа и околоносовых пазухах, жалоб на заложенность носа. Перед началом исследования все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для проведения генетического анализа всем добровольцам был произведен забор 5 мл венозной крови из

периферической вены. Кровь собиралась в пластиковые пробирки с ЭДТА и хранилась при -20 градусах, после чего проводилось выделение ДНК стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. На следующем этапе проводилось генотипирование методом ПЦР.

В заключение был осуществлен статистический подсчет полученных результатов. Для сравнения частот генотипов и аллелей в группах больных и здоровых лиц использовали χ^2 -критерий. По отношению шансов (OR) и 95%-ному доверительному интервалу (95 % CI) делали вывод о взаимосвязи исследуемых аллелей и генотипов с риском развития

хронического полипозного и бактериального риносинуситов.

Результаты

Исходя из данных в табл. 1, можно сделать вывод о том, что повышенная вероятность возникновения ХПРС ассоциирована с носительством аллеля -308 G/A гена TNF α (OR = 1,92, 95 % CI 1,18–3,12, $p = 0,01$). Взаимосвязей между аллелями генов TNF α , IL1 β , IL5 и развитием ХБРС в нашем исследовании не обнаружено.

Таблица 1. Ассоциации частот аллелей генов TNF α , IL1 β , IL5 с развитием ХПРС и ХБРС

Ген, полиморфизм	Аллель	Частоты аллелей		χ^2 (p)	Частоты аллелей		χ^2 (p)
		ХПРС	Контроль		ХБРС	Контроль	
TNF α -308 G/A	G	0,835	0,725	$p = 0,01$	0,805	0,860	$p > 0,05$
	A	0,275	0,165		0,195	0,140	
IL1 β -511 C/T	C	0,650	0,635	$p < 0,05$	0,610	0,650	$p > 0,05$
	T	0,350	0,365		0,390	0,350	
IL5 -703 C/T	C	0,765	0,680	$p < 0,05$	0,700	0,720	$p > 0,05$
	T	0,235	0,320		0,300	0,280	

На следующем этапе мы провели статистический анализ ассоциаций генотипов исследуемых генов с риском развития данных патологий (табл. 2). Наше исследование показало, что риск развития ХПРС увеличивается при условии наличия генотипов G/A-A/A гена TNF α (OR = 2,00, 95 %

CI 1,12–3,59, $p = 0,02$), а при носительстве генотипа C/T гена IL5 вероятность появления этого заболевания снижена (OR = 0,53, 95 % CI 0,30–0,95, $p = 0,03$). Статистически значимых различий в частотах генотипов полиморфизмов генов TNF α , IL1 β , IL5 у пациентов с ХБРС нами не установлено.

Таблица 2. Ассоциации частот генотипов генов TNF α , IL1 β , IL5 с развитием ХПРС и ХБРС

Ген, полиморфизм	Генотип	ХПРС		Контроль		χ^2 (p)	ХБРС		Контроль		χ^2 (p)
		n	%	n	%		n	%	n	%	
TNF α -308 G/A	G/G	55	55,0	71	71,0	$p < 0,05$	70	70,0	76	76,0	$p > 0,05$
	G/A	35	35,0	25	25,0	$p = 0,02$	21	21,0	20	20,0	$p > 0,05$
	A/A	10	10,0	4	4,0	$p = 0,02$	9	9,0	4	4,0	$p > 0,05$
IL1 β -511 C/T	C/C	43	43,0	42	42,0	$p < 0,05$	35	35,0	42	42,0	$p > 0,05$
	C/T	41	41,0	46	46,0	$p < 0,05$	22	22,0	46	46,0	$p > 0,05$
	T/T	16	16,0	12	12,0	$p < 0,05$	13	13,0	12	12,0	$p > 0,05$
IL5 -703 C/T	C/C	60	60,0	48	48,0	$p < 0,05$	49	49,0	48	48,0	$p > 0,05$
	C/T	33	33,0	48	48,0	$p = 0,03$	42	42,0	48	48,0	$p > 0,05$
	T/T	7	7,0	4	4,0	$p < 0,05$	9	9,0	4	4,0	$p > 0,05$

Обсуждение

На сегодняшний день риносинусит – это одно из самых широко распространенных заболеваний мира, при этом дети болеют чаще, а у взрослых эта патология встречается в 15 % случаев. Несмотря на невысокую долю взрослого населения, страдающего риносинуситом, данное заболевание заметно ухудшает качество жизни [3].

Согласно Европейскому рекомендательному документу по лечению риносинусита от 2012 года (EPOS 2012), хронический риносинусит характеризуется присутствием симптомов на протяжении более 12 недель [6].

Риносинусит не всегда является «изолированным диагнозом». Очень часто встречаются так называемые ассоциированные патологии, например, бронхиальная астма, аллергия, стоматологические заболевания, полипоз, кистозный фиброз и синдромы иммунодефицита, что в очередной раз подтверждает мультифакториальный генез риносинусита [4].

Генетическая роль в этиологии риносинусита изучена минимально. Однако иностранные ученые в одной из своих работ все же показали, что наследственный характер данной патологии прослеживается у 14 пациентов с ХПРС из 100 исследуемых [8]. Исследование Гохена Н. А. (2006) обнаружило, что в 25 % случаев из 174 пациентов с ХПРС выявлялись родственники первой линии родства с таким же заболеванием [7].

Зарубежные исследователи в 2015 году, изучая разницу между наследственностью ХПРС и ХБРС, пришли к выводу, что риск возникновения ХПРС у родственников первой линии возрастает в 4,1 раза (95 % CI 1,8–9,4; $p < 10^{-3}$) по сравнению с контролем, а ХБРС – в 1,4 раза (95 % CI 1,3–1,4; $p < 10^{-15}$) [11].

В исследовании ученых из Швеции определено около 53 однонуклеотидных полиморфизмов генов-кандидатов ХРС как с полипозом носа, так и бактериальной этиологии. Большинство из этих генов были связаны либо с врожденным иммунитетом, либо с воспалением [9]. Также ученые из Турции продемонстрировали взаимосвязь между возникновением ХПРС и полиморфными вариантами генов IL1 α (rs17561), IL1 β (rs16944) и TNF α (rs361525 и rs1800629) [5].

Такая ассоциация с полиморфизмом rs1800629 гена TNF α была показана и в другом зарубежном исследовании 206 пациентов с ХПРС [10]. В нашем исследовании мы также обнаружили взаимосвязь между развитием ХПРС и наличием аллеля -308G/A и генотипов G/A-A/A гена TNF α .

Что касается гена IL5, то в 2007 году ученые из Новосибирска установили зависимость между полиморфизмом этого гена -703 (C→T) и возникновением хронического риносинусита с полипозом носа, а именно: было выявлено увеличение частоты мутантного генотипа T/T более чем в 2 раза у пациентов с ХПРС (OR 2,59, $p = 0,050$) [1]. В свою очередь нами было показано, что вероятность появления

хронического риносинусита с носовым полипозом уменьшается при наличии генотипа С/Т гена IL5 (OR = 0,53, 95 % CI 0,30–0,95, p = 0,03), из чего следует, что носительство такого генетического маркера определяет протективное действие в отношении риска развития ХПРС.

В 2011 году российские ученые провели анализ воздействия полиморфизма С-511Т гена IL1 β у пациентов с ХПРС и ХБРС на продукцию одноименного цитокина. Был сделан вывод о том, что увеличение синтеза этого цитокина связано с наличием «мутантной» Т-аллели С-511Т гена IL1 β , а частота С/С генотипа С-511Т гена IL1 β была выше у больных с ХБРС [2].

В нашей выборке не было обнаружено ассоциаций между аллелями и генотипами гена IL1 β и развитием ХПРС и ХБРС.

Выводы

- В качестве генов-кандидатов, ассоциированных с развитием хронического риносинусита, могут выступать различные группы генов, но, вероятнее всего, это гены воспаления с участием Т-хелперов 2-го типа и гены факторов роста.

- Хронический риносинусит с полипозом носа и хронический бактериальный риносинусит могут иметь различные генетические маркеры, несмотря на то, что эти заболевания относятся к одной нозологической форме «риносинусит».

- Установлена ассоциация носительства аллеля -308 G/A гена TNF α (OR = 1,92, 95 % CI 1,18–3,12, p = 0,01) с повышенным риском возникновения ХПРС.

- Присутствие генотипов G/A-A/A гена TNF α (OR = 2,00, 95 % CI 1,12–3,59, p = 0,02) увеличивает вероятность появления ХПРС, а генотипа С/Т гена IL5, наоборот, понижает (OR = 0,53, 95 % CI 0,30–0,95, p = 0,03).

- Однако нами не выявлено ассоциаций между исследуемыми аллелями и генотипами с риском возникновения ХБРС, что диктует необходимость продолжения поиска в заданном направлении.

Таким образом, новые открытия в генетических поисках, которые могли бы объяснить этиопатогенез хронического риносинусита, дают больше ясности о причинах и генезе

развития этого заболевания. Расширение знаний о хроническом риносинусите позволит оптимизировать профилактические, диагностические и лечебные мероприятия, направленные на снижение частоты возникновения данной патологии, и, как следствие, улучшение качества жизни пациентов оториноларингологических клиник.

Литература

1. Данигевич Е. В. и др. Исследование полиморфизма генов интерлейкинов у больных хроническим полипозным синуситом // Российская оториноларингология. 2007. № 5. С. 70–75.

2. Левицкая С. Однонуклеотидный полиморфизм генов IL-4 и IL-1 β как маркер риска развития хронических воспалительных процессов околоносовых пазух // Моделирование и анализ безопасности и риска в сложных системах: Труды Международной научной школы МАБР. 2011. С. 413–416.

3. Лопатин А. С., Варвянская А. В. Острый и хронический риносинусит: принципы терапии // Медицинский совет. 2014. № 3. С. 24–26.

4. Benninger M. S. et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2003. Vol. 129 (3). Pp. S1–S32.

5. Erbek S. S., Yurtcu E., Erbek S., Atac F. B., Sahin F. I., Cakmak O. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2007. Vol. 133. Pp. 705–709.

6. Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*. 2012. Vol. 50 (23). Pp. 1–224.

7. Gohen N. A., Widelitz J. S., Chiu A. G., Palmer J. N., Kennedy D. W. Familial aggregation of sinonasal polyps correlates with severity of disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006. Vol. 134. Pp. 601–604.

8. Greisner W. A., Settupane G. A. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc*. 1996. Vol. 17. Pp. 283–286.