УДК: 616.155.294-092:612.017.1]:575 -036

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS612242 И RS763780 ГЕНА IL17F В РАЗВИТИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЕ У ДЕТЕЙ

Ирискулов Бахтиёр Уктамович - профессор
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)
Хусанова Диёра Зиядуллаевна - соискатель
Республиканской специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация: *Иммунная тромбоцитопеническая пурпура характеризуется количественным дефицитом тромбоцитов в крови, сопровождающимся наклонностью к кровоточивости, развитию геморрагического синдрома. По частоте встречаемости тромбоцитопеническая пурпура занимает первое место среди прочих геморрагических диатезов. Манифестирует заболевание обычно в детском возрасте. Данное исследование посвящено изучению патогенетических взаимосвязей между полиморфизмом гена - IL17F с у больных детей различных возрастных групп.*

Ключевые слова: *полиморфизм гена, распространенность генотипов, Болезнь Верльгофа, иммунная тромбоцитопеническая пурпура.*

BOLALARDA IMMUN TROMBOTSITOPENIK PURPURAGA MOYILLIK RIVOJLANISHIDA IL 17F GENINING RS612242 VA RS763780 POLIMORFIZMLARINING AHAMIYATI

Iriskulov Baxtiyor Uktamovich - professor
Toshkent tibbiyot akademiyasi (Toshkent, O‘zbekiston)
Husanova Diera Ziyadullayevna – mustaqil izlanuvchi
Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotasiya: *immun trombositopenik purpura-qonda trombositlarning miqdoriy yetishmovchiligi bilan ajralib turadi, qon ketish tendentsiyasi, gemorragik sindromning rivojlanishi bilan birga keladi. Trombositopenik purpura paydo bo'lish chastotasi bo'yicha boshqa gemorragik diatezlar orasida birinchi o'rinni egallaydi. Kasallik odatda bolalikda namoyon bo'ladi. Ushbu tadqiqotda turli yoshdagi kasal bolalarda IL 17F C- genining polimorfizmi o'rtasidagi patogenetik bog’liqliklarni o'rganadi.*

Kalit so'zlar: *gen polimorfizmi, genotiplarning tarqalishi, Verlgof kasalligi, imun trombotsitopenik purpura.*

THE SIGNIFICANCE OF POLYMORPHISMS RS612242 AND RS763780 OF THE IL 17F GENE IN THE DEVELOPMENT OF PREDISPOSITION TO IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN CHILDREN

Bakhtiyor Uktamovich Iriskulov - professor
Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)
Khusanova Dilera Ziyadullayevna - independent researcher
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)

Annotation: *Immune thrombocytopenic purpura is characterized by a quantitative deficiency of platelets in the blood, accompanied by a tendency to bleeding, the development of hemorrhagic syndrome. In terms of the frequency of occurrence, thrombocytopenic purpura ranks first among other hemorrhagic diatheses. The disease usually manifests in childhood. This study examines the pathogenetic relationships between the polymorphism of the IL 17F c gene in sick children of different age groups.*

Key words: *gene polymorphism, prevalence of genotypes, Werlhoff's disease, immune thrombocytopenic purpura.*

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура или иммунная тромбоцитопения (ИТП) является наиболее распространенным заболеванием в группе тромбоцитопений, составляющим не менее 40 % всех геморрагических синдромов у детей [1, 2, 15]. Хроническая ИТП входит в список редких заболеваний. Заболеваемость ИТП у детей составляет 1,9-6,4 на 100000 в год [11, 19]. Частота хронизации ИТП достигает 13-36 % детей [2, 4, 15]. В плазме обнаруживаются аутоантитела, к рецептору тромбоцитов гликопротеину IIb/IIa или гликопротеину Ib/IX, т.е. антитела класса IgG [4, 15, 17]. В результате происходит усиленное разрушение тромбоцитов.

Важную роль в реализации иммунных и воспалительных процессов в организме человека играют гены цитокинов, полиморфные изменения в которых приводят к нарушениям регуляции воспалительного процесса и иммунного ответа [15, 16]. Из большого числа семейства всех генов цитокинов одним из важных являются гены противовоспалительных цитокинов, которые обладают широким спектром биологических эффектов. Нарушения в регуляторных участках структуры гена, происходящие вследствие замены единичных нуклеотидов (SNP single-nucleotide polymorphism) чаще всего, приводят к изменению его биологической функции, в частности к снижению или повышению их продукции, зависящей от локализации позиции замены нуклеотидной последовательности. Так, в реализации тяжелых геморрагических проявлений ИТП, зарубежными исследователями [4, 5, 10] указываются на роль активированных лимфоцитов. Они продуцируют IL17A, IL17F, IL23R, являющий основным медиатором клеточного иммунитета. IL-17F инициирует противовоспалительные реакции [5, 14]. Полиморфизмы генов IL17A, IL17F, IL23R приводит к развитию аутоиммунных заболеваний, в том числе и ИТП [8, 14, 18].

Очевидно, что развитие ИТП во многом определяется с одной стороны нарушениями в иммунной системе, приводящими к образованию иммунных комплексов, разрушающих тромбоциты, с другой стороны генетической предрасположенностью к формированию заболевания. Противоречивость литературных данных о состоянии основных механизмов развития ИТП, частые рецидивы, тяжелые геморрагические проявления определяют необходимость дальнейшего, более глубокого и целенаправленного изучения патогенетических механизмов, реализующих тяжелые клинические проявления этой патологии. Кроме того, неоднозначность подходов к диагностике создают трудности ведения и лечения рецидивирующих форм заболевания, что является большой проблемой и основанием для дальнейшего поиска новых способов прогнозирования развития степени тяжести геморрагического синдрома при первичной и вторичной тромбоцитопениях.

Цель исследования: изучение патогенетических взаимосвязей между полиморфизмом гена IL17F с осложненными формами течения иммунной тромбоцитопенической пурпуры у больных детей различных возрастных групп.

Материал и методы исследования.

В нашем исследовании полиморфизмов C11139G (rs612242) и T7488C (rs763780) гена IL17F был изучен и генетически проанализирован у 90 больных с ИТП (основная группа) и 85 здоровых лиц (контрольная группа), в возрасте от 1 года до 17 лет, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении в Институте гематологии и трансфузиологии МЗ РУз. Из них 51 девочек и 39 мальчиков. Течение ИТП определяли на основании МКБ-10. Больные в зависимости от течения были разделены на следующие группы: острое течение (ОТ=61), хроническое течение (ХТ=9), хроническое рецидивирующее течение (ХРТ=8) и затяжное течение (ЗТ=12). Определяли гематологические и костно-мозговые показатели, показатели гемостаза, содержание иммуноглобулинов. Исследование полиморфизма генотипов C11139G (rs612242) и T7488C (rs763780) гена IL17F были проведены в лаборатории отдела молекулярной медицины и клеточных технологий НПЦ гематологии и переливания крови под руководством д.м.н. профессора Бабаева К.Т. для этого была использована система «SNP-экспресс», основанная на выявлении мутации (полиморфизма) в геноме человека. Для выделения геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови применили модифицированный метод фенольно-хлороформной экстракции и коммерческий набор «РНК/ДНК-сорб» ООО «ИнтерЛабСервис» (Россия). Концентрации очищенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (NanoDropTechnologies, США) при длине волны А260/280 нм. Чистота всех образцов ДНК пациентов и представителей контрольной группы, составила, в пределах - 1.7/1.8. Тестирование полиморфизма C11139G (rs612242) и T7488C (rs763780) гена IL17F проводили на приборе Rotor Gene Q (Quagen, Германия), методом аллельспецифичной ПЦР в формате Real-Time, с использованием коммерческого набора фирмы (ЗАО «Синтол», Россия) и «ГеноТехнология» (Москва, Россия) разработанного на основе с праймеров и аллель-специфических гибридизационных зондов Applied Biosystems 2720 (США). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «OpenEpi 2019, Version 9.3».

Результаты и их обсуждение. При изучении распределения аллелей полиморфизма T7488C гена IL17F, процент аллеля Т дикого типа в основной группе составил 65,2%, тогда как в контрольных группах - 76,9 %, минорного аллеля С у больных был больше в 1,77 раза (9,4 %), чем в контрольной группе (5,3 %). Также, частота встречаемости аллелей С и G в полиморфизма C11139G гена IL17F, в основной группе пациентов составила 94,4 и 5,6 %, в контрольной группе они выявлены в 92,4 и 7,6 %, соответственно (см. табл. 1). Анализ распределения генотипов полиморфизмов T7488C гена IL17F, контрольной группы показал, что гомозиготный генотип ТТ дикого типа выявлен у 82,2 % обследованных, гетерозиготный генотип ТС - у 16,7 %, а гомозиготный СС мутантный тип не выявлен. В основной группе 89,4 % больных имели гомозиготный генотип ТТ дикого типа, 10,6 % - гетерозиготный генотип ТТ, а процент гомозиготных носителей

генотипа CC составил – 1,1%. Кроме того, в исследуемом полиморфизме типа гена C11139G гомозиготный генотип GG не выявлен в основной и контрольной группах. С другой стороны, доля генотипа CC в основной и контрольной группах составила 88,9 и 84,7 %, тогда как частота носителей генотипа CG в основной и контрольной группах составила 11,1 и 15,3 %, соответственно.

Распространенность генотипов изучаемого полиморфизма T7488C в гене IL17F оценивали с помощью уравнения Харди-Вайнберга. Согласно уравнению эмпирический - наблюдаемый и ожидаемый - теоретический уровни гомозиготных генотипов TT и CC в основной группе составили 0,822/0,820 и 0,011/0,009, частота этих генотипов в контрольной группе - 0,894/0,897 и 0,00/0,00, соответственно. Аналогично для тестируемого полиморфизма установлено, что наблюдаемый уровень гетерозиготного генотипа в основной группе был немного ниже, чем ожидаемого результата (0,167/0,171; D = -0,03), как и, напротив, наблюдаемый результат для гетерозиготного генотипа в контрольной группе был несколько выше ожидаемого результата (0,106/0,10; D= +0,06). Вышеупомянутые результаты указывают на незначительное расхождение между наблюдаемыми (эмпирическими) и ожидаемыми (теоретическими) результатами в обеих группах. Однако эти расхождения не достигли статистической значимости ($\chi2<3,84$; $p>0,05$), что позволяет предположить соблюдение равновесия Харди-Вайнберга в пределах параметров исследования.

Распространенность генотипов изучаемого полиморфизма C11139G в гене IL17F определяли с помощью уравнения Харди-Вайнберга. В основной группе оценивали, как наблюдаемую, так и ожидаемую частоту гомозиготных генотипов CC и GG, в результате чего были получены значения 0,889/0,892 и 0,000/0,003, в контрольной группе - 0,847/0,853 и 0,000/0,006, соответственно. Аналогично для тестируемого полиморфизма было отмечено, что наблюдаемая частота гетерозиготного генотипа незначительно превышала ожидаемую частоту в основной (0,111/0,105; D = +0,06) и контрольной (0,141/0,153; D=+0,08) группах. Эти результаты предполагают незначительное расхождение между наблюдаемыми и ожидаемыми результатами в обеих группах. Тем не менее, эти различия не достигли статистической значимости ($\chi2<3,84$; $p>0,05$), что указывает на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга в пределах параметров исследования.

В ходе нашего исследования мы оценили патогенетическую значимость полиморфизмов T7488C и C11139G гена IL17F в контексте ИТП с использованием анализа отношения шансов. У лиц, несущих аллель T дикого типа, мы наблюдали снижение на 50,0 % вероятности развития ИТП (OR=0,50, 95 % CI: 0,23–1,22; $\chi2=2,2$; $p=0,20$), что указывает на потенциальный защитный эффект, оказываемый аллелем C дикого типа. И наоборот, у носителей минорного аллеля C полиморфизма T7488C наблюдалось увеличение риска ИТП на 90,0 % (OR=1,90, 95% CI: 0,82–4,26; $\chi2=2,2$; $p=0,20$), что делает его значимым фактором риска на восприимчивость к ИТП. Однако наше исследование не дало статистически значимых результатов, о чем свидетельствует отсутствие статистической связи между полиморфизмом T7488C гена IL17F и развитием ИТП, определяемой с помощью анализа хи-квадрат ($\chi2 <3,84$; $p>0,05$) (см. табл. 1). Кроме того, у лиц, несущих минорный аллель G дикого типа в полиморфизме C11139G гена IL17F, наблюдалось снижение риска развития ИТП на 30,0 % (OR=0,70, 95% CI: 0,30–1,66; $\chi2 =0,6$; $p=0,50$), играя защитную роль в плане развития ИТП. И наоборот, носители аллели G дикого типа в полиморфизме C11139G имели повышенную восприимчивость к ИТП на 40,0 % (OR=1,40, 95% CI: 0,60–3,29; $\chi2=0,6$; $p=0,50$), что идентифицировало ее как фактор риска развития заболевания. Наше исследование не дало статистически значимых результатов между связью полиморфизма T7488C гена IL17F с развитием ИТП ($\chi2<3,84$; $p>0,05$).

Также, когда мы анализировали генотипическое распределение полиморфизма T7488C гена IL17F в контексте возможного генетического фактора риска развития ИТП у детей, мы обнаружили, что поскольку в контрольной группе нет носителя генотипа CC, у носителей генотипа TT риск развития ИТП у детей увеличился в 2,86 раза (OR=2,86, 95% CI 0,115-71,32).

Таблица 1.

Значимость полиморфизма T7488C и C11139G гена IL17F в основной группе

Виды полимо р-физма	Типы аллелей и генотипов	Основная группа, n=90		Контрольная группа, n=85		OR	95%CI	χ2	p value
		n	%	n	%				
IL17F rs763780	T	163	90.6	161	94.7	0.5	0.23-1.22	2.2	0.20
	C	17	9.4	9	5.3	1.9	0.82-4.26	2.2	0.20
	TT	74	82.2	76	89.4	0.5	0.23-1.31	1.8	0.20
	TC	15	16.7	9	10.6	1.7	0.7-4.07	1.4	0.30
	CC	1	1.11	0	0.0	2.86	0.11-71.3	0.95	0.33

IL17F rs612242	C	170	94.4	157	92.4	1.4	0.6-3.29	0.6	0.50
	G	10	5.6	13	7.6	0.7	0.3-1.66	0.6	0.50
	CC	80	88.9	72	84.7	1.4	0.6-3.48	0.7	0.50
	CG	10	11.1	13	15.3	0.7	0.29-1.67	0.7	0.50
	GG	0	0.0	0	0.0	-	-	-	1.0

Аналогично, у носителей гетерозиготного генотипа (TC) риск развития заболевания повышен в 1,7 раза (OR=1,70; 95%CI: 0,70-4,07), тогда как у гомозиготного генотипа TT этот риск снижается на 50% (OR=0,50; 95% CI: 0,23-1,31). Это означает, что гомозиготный генотип TT дикого типа оказывает защитное воздействие на развитие заболевания, с другой стороны, гомозиготный CC генотип, гетерозиготный генотип TC играл индуцируемую роль в патогенезе заболевания и однако вышеупомянутые патогенетические роли генотипов не были статистически значимыми ($\chi2<3,84$, $p>0,05$). Кроме того, что касается генотипического распределения полиморфизма C11139G в гене IL17F и его потенциальной связи с предрасположенностью к развитию ИТП в педиатрической популяции, были сделаны примечательные наблюдения. Примечательно, что в контрольной и основной группах наблюдалось отсутствие носителей генотипа GG не дикого (мутантного) типа. Интересно, что среди лиц, несущих генотип CC дикого типа, наблюдалось увеличение риска развития ИТП у детей в 1,40 раза (OR=1,40, 95% CI 0,60-3,48). В отличие от него, у носителей гетерозиготного генотипа CG наблюдалось снижение риска проявления заболевания на 30 % (OR = 0,70; 95% CI: 0,30-1,67). Хотя эти данные свидетельствуют о защитном эффекте, оказываемом гетерозиготным генотипом против развития заболевания, а гомозиготный генотип CC потенциально играет важную роль в патогенезе заболевания, уместно отметить, что наблюдаемая патогенетическая роль этих генотипов не достигла статистической значимости ($\chi2<3,84$; $p>0,05$).

В нашем исследовании мы обнаружили, что существует статистически значимая положительная связь с ОТ ИТП и полиморфизмом T7488C минорного аллеля (C) гена IL17F ($\chi2>3,84$, $p<0,05$). В подгруппе ОТ носители T аллеля полиморфизма T7488C в пределах гена IL17F продемонстрировали статистически значимый протективный эффект против заболевания, снизив восприимчивость к нему на 60 % (OR=0,40; 95%CI: 0,168–0,944; $\chi2=4,61$; $p=0,032$), тогда как у носителей аллеля C риск развития ОТ заболевания статистически значимо возрастал в 2,51 раза (OR=2,51; 95%CI: 1,06–5,94; $\chi2=4,61$; $p=0,032$). Что касается генотипических результатов полиморфизма T7488C в гене IL17F, статистический анализ с использованием критерия хи-квадрат выявил значительную связь между генотипом TT и наличием заболевания ОТ ($\chi^2=4,91$; $p=0,027$). В частности, генотип TT, по-видимому, снижает риск развития заболевания (OR=0,40; 95% CI: 0,160–0,991), тогда как генотип TC, по-видимому, увеличивает вероятность развития заболевания (OR=2,29; 95% CI: 0,910–5,76), причем этот результат приближается к статистической значимости ($\chi^2=3,20$; $p=0,075$) (см. табл. 2).

Примечательно, что мы не обнаружили минорного аллеля C полиморфизма T7488C в гене IL17F в группах заболеваний с ХТ, ХРТ и ЗТ и, соответственно, не обнаружили статистически значимой ассоциации ($\chi2<3,84$, $p>0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм T7488C гена IL17F имеет значение в развитии острого течения ИТП у детей.

Таблица 2.

Значение полиморфизма T7488C в гене IL17F при заболевании ИТП с различным течением

Тип группы	Аллели и генотипы	Результаты пациентов		Контрольная группа		OR	95%CI	χ2	p value
		n	%	n	%				
ОТ (n=61)	T	107	87.7	161	94.7	0.40	0.17-0.94	4.61	0.032
	C	15	12.3	9	5.3	2.51	1.06-5.94	4.61	0.032
	T/T	47	77.0	76	89.4	0.40	0.16-0.99	4.91	0.027
	T/C	13	21.3	9	10.6	2.29	0.91-5.8	3.20	0.075
	C/C	1	1.64	0	0.0	4.24	0.17-106	1.37	0.242
ХТ (n=9)	T	18	100	161	94.7	2.17	0.13-38.9	1.00	0.32
	C	0	0.0	9	5.3	0.48	0.03-8.62	1.00	0.32
	T/T	9	100	76	89.4	2.36	0.13-43.9	1.05	0.30
	T/C	0	0.0	9	10.6	0.43	0.03-7.88	1.05	0.30
	C/C	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-

ХРТ (n=8)	T	15	93.7	161	94.7	0.84	0.10-7.07	0.03	0.872
	C	1	6.25	9	5.3	1.20	0.14-10.1	0.03	0.872
	T/T	7	87.5	76	89.4	0.83	0.09-7.52	0.03	0.87
	T/C	1	12.5	9	10.6	1.25	0.14-11.4	0.03	0.87
	C/C	0	0	0	0.0	-	-	-	-
ЗТ (n=12)	T	23	96.8	161	94.7	1.29	0.16-10.6	0.05	0.816
	C	1	4.2	9	5.3	0.78	0.09-6.23	0.05	0.816
	T/T	11	91.7	76	89.4	1.30	0.15-11.3	0.06	0.810
	T/C	1	8.33	9	10.6	0.77	0.09-6.66	0.06	0.810
	C/C	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-

При анализе полиморфизма C11139G гена IL17F в связи с развитием ИТП при различных течениях заболевания не выявлено статистически значимой связи между данным полиморфизмом и возникновением какого-либо конкретного типа ИТП (χ^2<3,84, p>0,05). Это указывает на то, что полиморфизм C11139G гена IL17F не играет значимой индуцируемой или защитной роли в развитии ИТП (см. в табл. 3).

Таблица 3.

Значение полиморфизма C11139G в гене IL17F при заболевании ИТП с различным течением

Тип группы	Аллели и генотипы	Результаты пациентов		Контрольная группа		OR	95%CI	χ2	p value
		n	%	n	%				
ОТ (n=61)	C	115	94.26	157	92.4	1.36	0.526-3.51	0.41	0.525
	G	7	5.74	13	7.6	0.74	0.284-1.90	0.41	0.525
	C/C	54	88.52	72	84.7	1.39	0.521-3.73	0.44	0.51
	C/G	7	11.48	13	15.3	0.72	0.268-1.92	0.44	0.51
	G/G	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-
ХТ (n=9)	C	18	100	157	92.4	3.17	0.181-55.6	1.48	0.224
	G	0	0.0	13	7.6	0.31	0.018-5.52	1.48	0.224
	C/C	9	100	72	84.7	3.54	0.19-64.36	1.60	0.21
	C/G	0	0.0	13	15.3	0.28	0.015-5.15	1.60	0.21
	G/G	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-
ХРТ (n=8)	C	14	87.5	157	92.4	0.58	0.119-2.83	0.46	0.496
	G	2	12.5	13	7.6	1.72	0.353-8.42	0.46	0.496
	C/C	6	75.0	72	84.7	0.54	0.100-2.98	0.51	0.476
	C/G	2	25.0	13	15.3	1.84	0.33-10.16	0.51	0.476
	G/G	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-
ЗТ (n=12)	C	24	100	157	92.4	4.20	0.242-72.9	1.97	0.161
	G	0	0.0	13	7.6	0.24	0.014-4.14	1.97	0.161
	C/C	12	100	72	84.7	4.65	0.260-83.4	2.12	0.146
	C/G	0	0.0	13	15.3	0.21	0.012-3.85	2.12	0.146
	G/G	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-

При оценке чувствительности (SE), специфичности (SP) и прогностической эффективности (AUC) полиморфизма T3872C, ассоциированного с минорным (C) аллелем и аллелем дикого типа (C) полиморфизма C11139G в гене IL17A в контексте развития ИТП у детей, в основной группе наблюдались следующие показатели: AUC=0,51, SE=0,094, SP=0,947 и AUC=0,52, SE=0,944, SP=0,076, соответственно. Кроме того, основная группа была разделена на подгруппы и оценено прогностическое значение минорного аллеля (C) полиморфизма T3872C и аллели дикого типа (C) полиморфизма 1142G>A в гене IL17A. В подгруппе с ОТ заболевания – чувствительность, специфичность и прогностическая эффективность наблюдались следующим образом: SE=0,123, SP=0,947, AUC=0,60 и SE=0,944, SP=0,076, AUC=0,562 соответственно для изученных полиморфизмов. Кроме того, в группе лиц с ХТ результаты показали, что SE=0,0; SP=0,947, а AUC=0,86 для первого полиморфизма и SE=1,0, SP=0,076 и AUC=0,562 для второго полимор-

физма. При этом в группе с ХРТ заболевания указанные показатели составили SE=0,063, SP=0,947 и AUC=0,87 и SE=0,875, SP=0,076 и AUC=0,145, соответственно, тогда как у пациентов с ЗТ заболевания изучаемые показатели составили: SE= 0,042 и 1,0, SP=0,947 и 0,076, AUC=0,835 и 0,191, соответственно.

Вышеупомянутые результаты показали, что для аллели дикого типа полиморфизма C11139G гена IL17F не обнаружено никакой дискриминационной ценности (AUC<0,6) в контексте прогностической модели. Это говорит о том, что значения были эквивалентны случайной случайности, что указывает на отсутствие прогностической способности предсказать заболевание. Напротив, минорный аллель G полиморфизма T3872C гена IL17F продемонстрировал приемлемую прогностическую ценность для острого течения (AUC =0,60) ИТП у детей. Эти результаты были статистически значимыми (p=0,032). Однако для основной и других подгрупп этого генетического фактора оказалось недостаточно для того, чтобы сделать вывод о том, что он является надежным предиктором заболевания (p>0,05).

При оценке чувствительности, специфичности и прогностической эффективности гетерозиготного генотипа (TC) полиморфизма T3872C и гомозиготного генотипа (CC) полиморфизма C11139G гена IL17F по отношению к ИТП, развития у детей основной группы регистрировали следующие параметры: AUC=0,52, SE=0,167, SP=0,89 и AUC=0,531, SE=0,89, SP=0,153, соответственно. В дальнейшем основная группа была стратифицирована и прогностическая ценность генотипа TC полиморфизма T7488C в гене IL17F исследована в подгруппах. В ОТ и ХТ подгруппах наблюдаемая чувствительность, специфичность и прогностическая эффективность гетерозиготного генотипа (TC) полиморфизма T3872C гена IL17A составляли SE=0,213, SP=0,89, AUC=0,61 и SE=0,0, SP= 0,89, AUC=0,81, соответственно. Аналогично, для гомозиготного генотипа (CC) полиморфизма C11139G соответствующие значения составляли SE=0,89, SP=0,153, AUC=0,541 и SE=1,0, SP=0,153, AUC=0,234. Кроме того, в подгруппах ХРТ и ЗТ чувствительность, специфичность и прогностическая эффективность гетерозиготного генотипа (TC) полиморфизма T3872C в гене IL17F составляли SE=0,125, SP=0,89, AUC=0,82 и SE=0,08, SP=0,89, AUC=0,79, соответственно. Для гомозиготного генотипа (CC) полиморфизма C11139G составляли: SE=0,75, SP=0,153, AUC=0,204 и SE=1,0, SP=0,153, AUC=0,26, соответственно. Эти результаты предполагают ограниченную полезность этого генотипа в качестве прогностической модели восприимчивости к заболеваниям (AUC<0,60; p>0,05).

Кроме того, в ходе исследования пациенты, включенные в основную группу, были разделены на мальчиков и девочек с целью изучения полиморфизмов гена IL17F T7488C и C11139G в зависимости от пола. По его данным, в группе мальчиков (n=40) пациенты с генотипами TT, TC и CC по гену IL17F полиморфизм T7488C составил 87,5; 12,5 и 0,0 %, у девушек (n=50) эти показатели составили 78,0; 20,0 и 2,0 %, соответственно. При этом по полиморфизму C11139G гена IL17F частота генотипов CC и CG составила 95,0 и 5,0% у мальчиков и 84,0 и 16,0% у девочек, соответственно. Хотя статистически значимой разницы в распределении генотипов обоих полиморфизмов между мальчиками и девочками нет ($\chi2<3,84$; p>0,05), у мальчиков основной когорты наблюдается заметная статистическая тенденция, демонстрирующая снижение частоты генотипа CC (IL17F – C11139G) у мальчиков в сравнении с контрольной группой ($\chi^2=2,70$; p=0,15).

Аналогично проанализировано распределение генотипов полиморфизмов T7488C и C11139G гена IL17F в основной группе больных по возрасту у детей. Для полиморфизма C11139G гена IL17F частота генотипов CC и CG у детей до 3 лет (n=9) составила 66,67 и 33,33 %, для полиморфизма T7488C частоты генотипов TT, TS и CC составили 55,56; 33,33 и 11,11 %, соответственно. У детей в возрасте 3-7 лет (n=43) распределение генотипов CC и CG по полиморфизму C11139G составило 92,02 и 6,98 %, соответственно. Частоты генотипов TT, TS и CC по полиморфизму T7488C составили 86,05; 13,95 и 0,0%, соответственно. У детей в возрасте 7-14 лет (n=31) распределение генотипов CC и CG по полиморфизму C11139G составило 90,33 и 9,67%, тогда как частоты генотипов TT, TC и CC по полиморфизму T7488C составили 90,33 и 9,67% соответственно. составили 80,65; 13,35 и 0,0%, соответственно. У детей в возрасте 14-18 лет (n=7) распределение генотипов CC и CG по полиморфизму C11139G составило 85,72 и 14,28%, соответственно. По полиморфизму T7488C выявлены только пациенты с генотипом дикого типа (TT) (100%). Среди этих показателей процент детей до 3 лет с генотипом CG по полиморфизму C11139G гена IL17F был статистически значимо выше, чем у детей 3-7 лет с генотипом CG ($\chi^2=5,06$, p=0,025).

Хотя статистически значимой разницы в распределении генотипов обоих полиморфизмов между мальчиками и девочками нет ($\chi^2<3,84$; p>0,05), у мальчиков основной когорты наблюдается заметная статистическая тенденция, демонстрирующая снижение частоты генотипа CC (IL17F – C11139G) у мальчиков в сравнении с контрольной группой ($\chi^2=2,70$; p=0,15). По его данным, у пациентов с полиморфизмом гена

IL17F C11139G дикого генотипа (CC) по сравнению с пациентами с гетерозиготным генотипом CG количество тромбоцитов было в 2,19 раза выше (p<0,05), индекс ПТИ в 1,25 раза выше (p<0,05) и обнаружили, что процент мегакариоцитов был ниже на 22,7 % (p<0,05), с другой стороны, не было статистически значимой разницы между пациентами генотипа CC и пациентами генотипа CG по содержанию фибриногена и индексу ГАТ (p>0,05). Так, при сравнении генотипов полиморфизма T7488C гена IL17F количество тромбоцитов у пациентов с гомозиготным диким генотипом (TT) было в 2,16 раза выше (p<0,05), чем у пациентов с гетерозиготным генотипом (TC), с другой стороны, ПТИ, Показатели фибриногена, ГАТ и мегакариоцитов статистически значимо не отличались от детей с генотипом TT и пациентов с генотипом TC (p>0,05).

Аналогично, при сравнении показателей ККВ, ТПКГ, ФА и РКС в полиморфизмах C11139G и T7488C гена IL17F по разным генотипам статистически значимая разница была обнаружена в полиморфизмах T7488C генотипов TT и TC, только по показателю ККВ (генотип TS составил 1,16 раз выше (p<0,05)), по остальным показателям статистически значимой разницы не выявлено (p>0,05).

Кроме того, в ходе исследования мы анализировали уровни иммуноглобулинов в основной группе, стратифицируя ее по полиморфизму T7488C генотипов гена IL17A (CC и CG) и полиморфизму C11139G генотипов гена IL17A (TT и TC). Результаты показали, что существенных различий в уровнях IgA, IgM и IgG среди генотипов обоих исследованных полиморфизмов не выявлено.

В ходе исследования полиморфизмы rs612242 и rs763780 гена IL17F в развитии ИТП не были статистически значимыми как в основной группе, так и в обеих подгруппах по сравнению с контрольной группой, за исключением острого течения ИТП, при котором статистически значимая положительная связь между этим типом течения и полиморфизмом rs612242 гена IL17F.

Также, наблюдается статистическая тенденция преобладания полиморфизма CG генотипа C11139G (rs612242) гена IL17F у мальчиков основной группы по сравнению с контрольной группой, а процентное соотношение генотипа CG у детей до 3 лет статистически статистически достоверно выше у детей 3-7 лет, что свидетельствует о том, что развитие ИТП у носителей генотипа CG указанного полиморфизма имеет гендерные различия в развитии ИТП и относительно высокую вероятность раннего начала заболевания ИТП.

Кроме того, в нашем исследовании получены результаты показателей коагуляции, в частности количества тромбоцитов и индекса PTI, полиморфизма C11139G гена IL17F у пациентов с генотипом CG, статистически достоверных и более аберрантных изменений, а также статистически значимого увеличения процента мегакариоцитов. Минорный (G) аллель полиморфизма гена IL17F C11139G имеет значение в развитии ИТП, и эти изменения, вероятно, связаны с повышенной экспрессией IL17F у носителей минорного аллеля.

Кроме того, у пациентов с минорным аллелем (TC) в полиморфизме rs763780 гена IL17F выявлено статистически значимое аберрантное изменение количества тромбоцитов и индекса ККВ, однако по другим параметрам статистически достоверной разницы не выявлено. Хотя некоторые исследователи, например, Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N et al. [14a] показали, что функциональными последствиями этого полиморфизма, который исследовали с использованием рекомбинантных белков дикого типа и мутантных белков IL-17F, могут быть подавление экспрессии и активности IL-17F у носителей редкого аллеля G. Эти авторы также продемонстрировали, что IL-17F вариант His161Arg, кодирующий -17F, который связан с нарушением передачи сигналов IL-17F, блокировал индукцию экспрессии IL-8 с помощью IL-17F дикого типа в функциональных экспериментах in vitro, одним из возможных объяснений отсутствует значительная связь между rs763780 и ИТП является то, что одна лишь мутация одного нуклеотида существенно не влияет на начало заболевания, тяжесть заболевания или клинические фенотипы. Для определения клинического эффекта варианта His161Arg на ИТП необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов и изучение дополнительных потенциальных способствующих факторов, включая другие важные SNP.

Таким образом, распределение аллелей и генотипов полиморфизмов rs612242 и rs763780 гена IL17F показывает отсутствие статистически достоверной значимости в развитии ИТП, за исключением острого течения ИТП, при котором статистически значимая положительная связь между этим типом течения и полиморфизмом rs612242 гена IL17F. С другой стороны, при изучении полиморфизмов rs612242 и rs763780 на предмет клинических исходов ген IL17F C11139G у мальчиков и детей до 3 лет показал более высокую вероятность развития, а также статистически значимые аберрантные изменения количества тромбоцитов и показателей ИТП у пациентов, носящих минорный аллель. С другой стороны, установлено, что количество тромбоцитов у пациентов с полиморфизмом rs612242 генотипа TC было статистически достоверно ниже, а индекс ККВ повышен по сравнению с пациентами с генотипом TT.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации – Иммунная тромбоцитопения –2021-2022-2023 (10.11. 2021) – Утверждены Минздравом РФ.- М. 2023.

2. Audia S., Mahévas M., Samson M., et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. // Autoimmun Rev.- 2017.- Vol.16(6).- P.620–632.

3. Berry S.D.G., Dossou C., Kashif A. et al. The role of IL-17 and anti-IL-17 agents in the immunopathogenesis and management of autoimmune and inflammatory diseases. // Int. Immunopharmacol.- 2022.- Vol.102.- P.108402.

4. Li Y., Wei C., Xu H., et al. The immunoregulation of Th17 in host against intracellular bacterial infection. // Mediat. Inflamm.- 2018. - Vol.2018.- P.6587296.

5. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. // Hamostaseologie.- 2019.- Vol.39(3).- P.238-249.

6. Kargar M., Torabizadeh M., Purrahman D., et al. Regulatory factors involved in Th17/Treg cell balance of immune thrombocytopenia. // Current Research in Translational Medicine.- 2023.- Vol.71(2).- P.103389.

7. Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N et al. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes Wild-type IL-17F activity. // J Allergy Clin Immunol.- 2006.- Vol.117.- P.795–801.

8. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H., et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, GHÖ, SGH, GPOH and DGTI. // Oncol Res Treat.- 2018.- Vol.41(Suppl. 5).- P.1-30.

9. Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. // Blood Adv.- 2019.- Vol.26;3(22).- P.3780-3817.

10. Russo G., Parodi E., Farruggia P., et al. Recommendations for the management of acute immune thrombocytopenia in children. A Consensus Conference from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. // Blood Transfus.- 2024.- Vol.22(3).- P.253-265.

11. Singh G, Bansal D, Wright NAM. Immune Thrombocytopenia in Children: Consensus and Controversies. // Indian J Pediatr.- 2020.- Vol.87(2).- P.150-157.