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

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНА TGFβ (C509T) ПРИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Маткаримова Дилфуза Сабуровна
Джураева Дилбар Эркиновна
Бобоев Кодиржон Тухтабаевич
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Термезский филиал Ташкентского Государственного медицинского университета (Термез, Узбекистан)
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Цель. Изучить структурные и функциональные особенности гена TGFβ (C509T) у больных с иммунной тромбоцитопенией. Материал и методы. Исследования проведены при участии 91 взрослых пациентов с иммунной тромбоцитопенией (медиана возраста 41,2±3,9 лет) обратившихся для диагностики и лечения в Сурхандарьинский областной многопрофильный медицинский центр с 2020 по 2024 гг. В качестве группы контрольного сравнения послужило 88 человек из категории здоровых взрослых. Молекулярно-генетические анализы включали изучение генетического полиморфизма TGFβ (C509T) на основе метода «случай-контроль», где «случай» был представлен пациентами с ИТП, а «контроль» - условно-здоровыми без патологии системы гемостаза. Результаты исследования были проанализированы с помощью статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Вывод. Установлено, что носительство ослабленного аллеля Т по полиморфному гену TGFβ (C509T) статистически достоверно ассоциируется с повышением риска тяжелой степени ИТП в 2.0 (χ^2=4.1; P=0.05).*

Ключевые слова: *иммунная тромбоцитопения, полиморфизм гена TGFβ (C509T, риск развития, степень тяжести, ассоциация.*

IMMUN TROMBOTSITOPENIYADA TGFb GENI (C509T) STRUKTUR VA FUNKSIONAL XUSUSIYATLARI

Matkarimova Dilfuza Saburovna
Jo'raeva Dilbar Erkinovna
Boboev Qodirjon To'xtaboevich
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
Toshkent davlat tibbiyot universiteti Termiz filiali (Termiz, O‘zbekiston)
Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Xulosa. *Tadqiqotning maqsadi. Immun trombotsitopeniyasi bo'lgan bemorlarda TGFb (C509T) genining strukturaviy va funktsional xususiyatlarini o'rganish. Material va usullari: Tadqiqotlar 2020-2024 yillarda Surxondaryo viloyat ko‘p tarmoqli tibbiyot markaziga tashxis qo‘yish va davolash uchun murojaat qilgan immun trombotsitopeniya bilan og‘rigan 91 nafar katta yoshli bemorlar (o‘rtacha yoshi 41,2±3,9 yosh) ishtirokida o‘tkazildi. Nazorat solishtirma guruhi sog‘lom kattalar toifasidan 88 nafarni tashkil etdi. Molekulyar genetik tahlillar TGFb (C509T) genetik polimorfizmini o'rganishni o'z ichiga oldi, bunda holatni nazorat qilish usuli asosida ITP bilan kasallangan bemorlar, nazorat guruhi esa gemostatik patologiyasi bo'lmagan shartli sog'lom shaxslardan iborat bolgan. Tadqiqot natijalari OpenEpi 2009, Version 2.3 statistik dasturlari yordamida tahlil qilindi. Xulosa. Polimorf TGFb (C509T) genning zaiflashgan T allelini tashish statistik jihatdan og'ir ITP xavfini 2,0 barobar oshirish bilan bog'liqligi aniqlandi (χ^2 = 4.1; P = 0.05).*

Kalit so‘zlar: *immun trombotsitopeniya, TGFb gen polimorfizmi (C509T, rivojlanish xavfi, og'ir daraja, assotsiatsiya.*

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE TGFβ (C509T) GENE IN IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Matkarimova Dilfuza Saburovna
Juraeva Dilbar Erkinovna
Boboev Kodirjon Tukhtabaevich
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)
Termez branch of Tashkent state medical university (Termez, Uzbekistan)
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)

Summary. *Purpose. To study the structural and functional features of the TGFβ gene (C509T) in patients with immune thrombocytopenia. Material and methods. The study was conducted with the participation of 91 adult patients with immune thrombocytopenia (median age 41.2 ± 3.9 years) who sought diagnosis and treatment at the Surkhandarya Regional Multidisciplinary Medical Center from 2020 to 2024. The control comparison group consisted of 88 people from the category of healthy adults. Molecular genetic analyses included a study of the genetic polymorphism of TGFβ (C509T) based on the case-control method, where the "case" was represented by patients with ITP, and the "control" was conditionally healthy without pathology of the hemostasis system. The study results were analyzed using the statistical programs "OpenEpi 2009, Version 2.3". Conclusions. It was found that carriage of the weakened T allele of the TGFβ (C509T) polymorphic gene is statistically significantly associated with an increased risk of severe ITP by 2.0 (χ^2=4.1; P=0.05).*

Key words: *immune thrombocytopenia, TGFβ (C509T) gene polymorphism, risk of development, severity, association.*

Ведение. В настоящее время многочисленными исследованиями доказана роль генетических полиморфизмов в качестве важных диагностических и прогностических маркеров иммунной тромбоцитопении (ИТП) [1,2,4]. Особый интерес представляют гены семейства трансформирующих факторов роста (TGF-β), которые участвуют в регуляции большого числа клеточных реакций и играют заметную роль в гомеостазе человека [8, 9].

Исследования, проведенные за последние десятилетия, позволили получить значительное представление о механизмах передачи сигналов TGF-β, нарушения в которых ассоциируются со многими заболеваниями человека, в том числе и ИТП [3,5,10]. Тем не менее нет единых заключений о их функциональной роли при ИТП [6,7], поэтому дополнительные исследования по изучению вклада генов семейства TGF-β в развитие ИТП представляются актуальными.

Цель. Изучить структурные и функциональные особенности гена TGFβ (C509T) у больных с иммунной тромбоцитопенией.

Научная новизна заключается в определении степени участия генетического полиморфизма TGFβ (C509T) в механизмах развития иммунной тромбоцитопении.

Материал и методы: Исследования проведены при участии 91 взрослых пациентов с иммунной тромбоцитопенией (медиана возраста 41,2±3,9 лет) обратившихся для диагностики и лечения в Сурхандарьинский областной многопрофильный медицинский центр с 2020 по 2024 гг. В качестве группы контрольного сравнения послужило 88 человек из категории здоровых взрослых.

Молекулярно-генетические анализы, проведенные в лаборатории медицинской генетики и FIHS РСНПМЦГ включали изучение генетического полиморфизма TGFβ (C509T) на основе метода «случай-контроль», где «случай» был представлен пациентами с ИТП, а «контроль» - условно-здоровыми без патологии системы гемостаза. Результаты исследования были проанализированы с помощью статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результаты и обсуждение. Результаты анализа полиморфизма гена TGFβ (C509T) позволили определить отсутствия отклонений распределения наблюдаемых (H_o) и ожидаемых (H_e) частот генотипов в здоровой контрольной группе и среди пациентов с ИТП от равновесия Харди-Вайенберга (P>0.05).

Анализируя особенности распределения полиморфного гена TGFβ (C509T), по отношению к контролю было выявлено снижение диких аллеля и генотипа во всех группах пациентов с ИТП и одновременное увеличение частот неблагоприятных вариантов. Между тем, если в 1-й – основной (ИТП, n=91), в 3-й (50-30 x 10^9/л, n=32) и 4-й группах с ИТП (<30 x 10^9/л, n=23) изменения в частотах аллелей и генотипов были явными, то во 2 группе с ИТП (n=36) с медианой тромбоцитов более 50 x 10^9/л их значения были приближенными к аналогичным в контрольной группе (Таблица 1).

Таблица 1

Общий анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма гена TGFβ (C509T) при ИТП и у здоровых

№	Группа	Аллели, (n/%)				Генотипы, (n/%)					
		C		T		C/C		C/T		T/T	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа ИТП, (n=91)	123	67.6	59	32.4	42	46.1	39	42.9	10	11.0
2	I степень ИТП (>50 x 10^9/л, n=36)	53	73.6	19	26.4	19	52.8	15	41.7	2	5.6
3	II степень ИТП (50-30 x 10^9/л, n=32)	43	67.2	21	32.8	15	46.9	13	40.6	4	12.6
4	III степень ИТП (<30 x 10^9/л, n=23)	27	58.7	19	41.3	8	34.8	11	47.8	4	17.4
5	Контрольная группа, (n=88)	130	73.9	46	26.1	49	55.7	32	36.4	7	7.9

Сравнивая различия в распределении изученного гена в основной группе с ИТП и в контроле установлено преобладание частот неблагоприятных аллеля Т в 1.4 раза (32.4% против 26.1%; χ^2=1.7; P=0.2; OR=1.4; ДИ: 0.86 - 2.14), гетерозиготы С/Т в 1.3 раза (42.9% против 36.4%; χ^2=0.8; P=0.4; OR=1.3; ДИ: 0.72 - 2.39) и гомозиготы Т/Т в 1.4 (11.0% против 8.0%; χ^2=0.5; P=0.5; OR=1.4; ДИ: 0.52 - 3.92) при ИТП. Однако, по результатам статистического анализа очевидно, что различия между группами в изученном гене не имеют достоверных значений, что доказывает отсутствие их самостоятельного его вклада в механизмы, повышающие риск ИТП.

Во 2-й группе с ИТП в отношении к контролю по полиморфному маркеру TGFβ (C509T) неблагоприятные аллель и генотипы также встречались несколько чаще, но все же между их частотами в сравниваемых группах различия были весьма малыми и не достигали значимого уровня. Так, отношение шансов (OR) в частоте аллеля Т между группами были равны единице (26.4% против 26.1%; χ^2<3.84; P=0.98; OR=1.0; ДИ: 0.54 - 1.89) и указывало на отсутствие ассоциации между этим аллелем и риском формирования ИТП легкой степени тяжести. Несмотря на то, что гетерозиготный вариант С/Т при ИТП был выше в 1.3 (41.7% против 36.4%; χ^2=0.3; P=0.6; OR=1.3; ДИ: 0.57 - 2.76), а мутантная гомозигота Т/Т напротив обнаруживалась с меньшей частотой (5.6% против 8.0%; χ^2=0.2; P=0.7; OR=0.7; ДИ: 0.14 - 3.42) статистически значимых различий между этими генотипами не было обнаружено.

Параллельно между 3-й группой с ИТП и контролем частота ослабленного аллеля Т среди больных со средней степенью тяжести ИТП была выше в 1.4 раза (32.8% против 26.1%; χ^2=1.0; P=0.4; OR=1.4; ДИ: 0.74 - 2.56), а частоты гетерозиготы С/Т в 1.2 (40.6% против 36.4%; χ^2=0.2; P=0.7; OR=1.2; ДИ: 0.52 - 2.74) и гомозиготы Т/Т в 1.7 раза (12.5% против 8.0%; χ^2=0.6; P=0.5; OR=1.7; ДИ: 0.45 - 6.01), но при этом показатель достоверности (P) оставался более 0.05.

Однако, различия, обнаруженные между 4-й группой с ИТП и контролем отличались статистически достоверным характером в распределении генетического маркера TGFβ (C509T). К примеру, частота неблагоприятного аллеля Т в 4-й группе с ИТП статистически достоверно превышала аналогичную в контроле в 2.0 раза (41.3% против 26.1%; χ^2=4.1; P=0.05; OR=2.0; ДИ: 1.02 - 3.88). Тогда как частота мутантной гомозиготы Т/Т в группе пациентов была выше в 2.4 раза (17.4% против 8.0%; χ^2=1.8; P=0.2; OR=2.4; ДИ: 0.67 - 8.89), но в отношении увеличения частоты генотипа Т/Т по сравнению с контролем наблюдалась невыраженная тенденция. В частоте гетерозиготы С/Т не установлено статистически достоверных различий хотя этот генотип среди пациентов оказался выше в 1.6 раз (47.8% против 36.4%; χ^2=1.0; P=0.4; OR=1.6; ДИ: 0.64 - 4.03).

Следовательно, установленные статистически достоверное различие в частоте ослабленного аллеля Т и тенденция к повышению частоты мутантного генотипа Т/Т доказывают их связь с повышением риска тяжелой степени ИТП соответственно в 2.0 (χ^2=4.1; P=0.05) и 2.4 раза (χ^2=1.8; P=0.2).

Заключение. Таким образом, анализ распределения частот вариантов полиморфного маркера TGFβ (C509T) показал наличие различий между группами пациентов с ИТП и здоровых. Вместе с тем, статистически достоверные различия были обнаружены лишь в группе с тяжелой тромбоцитопений, что доказывает роль изученного маркера в повышении риска тяжелой степени ИТП.

Выводы: установлено, что носительство ослабленного аллеля Т по полиморфному гену TGFβ (C509T) статистически достоверно ассоциируется с повышением риска тяжелой степени ИТП в 2.0 (χ^2=4.1; P=0.05).

ЛИТЕРАТУРА

1. Маткаримова, Д.С., Каримов, Х.Я. и Ризаева, Ф.М. 2024. Анализ полиморфизма гена IL–1β (rs1143627) при иммунной тромбоцитопении. Журнал гуманитарных и естественных наук. 1, 15 (окт. 2024), 54–57.

2. Маткаримова Д.С. Клинико-биохимические и молекулярно-генетические аспекты некоторых форм геморрагических диатезов //Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук (DSc), Ташкент, 2019 г. С. 54.

3. Bariana TK, Ouwehand WH, Guerrero JA, Gomez K; BRIDGE Bleeding, Thrombotic and Platelet Disorders and ThromboGenomics Consortia. Dawning of the age of genomics for platelet granule disorders: improving insight, diagnosis and management. Br J Haematol (2017) 176(5):705–20.

4. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, Buchanan G, Imbach P, Vesely SK, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. Pediatr Blood Cancer. 2018. 65(1):e26736.

5. Georgi J. A. et al. Deciphering the genetic basis of immune thrombocytopenia: current evidence for genetic predisposition in adult ITP //Blood Advances. – 2023. – Т. 7. – №. 14. – С. 3710-3724.

6. Liu Q., Liu Y. Role of IL-10 and IL-22 cytokines in patients with primary immune thrombocytopenia and their clinical significance //Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2022. – T. 36. – №. 8. – C. e24573.

7. Nomura S. et al. Effect of cytokine gene polymorphisms on eltrombopag reactivity in Japanese patients with immune thrombocytopenia //Journal of Blood Medicine. – 2021. – C. 421-429.

8. Razavi A. S. et al. TGF-β signaling and the interaction between platelets and T-cells in tumor microenvironment: Foes or friends? //Cytokine. – 2022. – T. 150. – C. 155772.

9. Revilla N, Corral J, Miñano A, et al. Multirefractory primary immune thrombocytopenia; targeting the decreased sialic acid content. Platelets. 2019; 30:743–751.

10. Wen R. et al. Cellular immune dysregulation in the pathogenesis of immune thrombocytopenia //Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2020. – T. 31. – №. 2. – C. 113-120.