УДК: 616.13-002.5-036.12-07:577.2

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА: ФОКУС НА ПОЛИМОРФИЗМ IL17A

Авезова Гулойим Саттаровна – к.м.н., доцент
Бобомуратов Турдикул Акрамович – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В данной научной работе проанализирована роль биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A) в развитии и рецидивировании геморрагического васкулита (ГВ) — аутоиммунного заболевания, характеризующегося воспалением мелких сосудов. Учитывая, что рецидивы ГВ значительно ухудшают прогноз заболевания, была предпринята попытка выяснить возможную ассоциацию между генотипами IL17A и склонностью к рецидивам. Обследованные пациенты были разделены на группы с рецидивирующим и не рецидивирующим течением. Генотипирование выявило достоверно более высокую частоту аллеля A и генотипов GA и AA у пациентов с рецидивами. Напротив, аллель G и генотип GG преобладали среди пациентов с благоприятным течением и в контрольной группе. Полученные данные позволяют рассматривать полиморфизм IL17A (G-197A) как потенциальный генетический биомаркер риска рецидива и использовать его для прогнозирования течения ГВ и выбора персонализированной терапии.*

Ключевые слова: *геморрагический васкулит, рецидив, IL17A, генетический полиморфизм, иммунитет, биомаркер.*

GEMORRAGIK VASKULIT RETSIDIV KECHISHINING GENETIK MARKERLARI: IL17A POLIMORFIZMI

Avezova Guloyim Sattarovna – t.f.n., dotsent
Bobomuratov Turdikul Akramovich – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Mazkur ilmiy tadqiqotda gemorragik vaskulit (GV) kasalligining retsidivga moyilligini baholashda IL17A (G-197A) biallelli genetik polimorfizmining ahamiyati tahlil qilinadi. Gemorragik vaskulit elapslari kasallikning prognozini sezilarli darajada yomonlashtirishini hisobga olib, IL17A genotiplari va relaps tendensiyasi o‘rtasidagi mumkin bo‘lgan bog‘liqlikni aniqlashga harakat qilingan. GV – immun komplekslari ta’sirida rivojlanuvchi, ko‘pincha bolalar va o‘smirlarda kuzatiladigan vaskulit turi bo‘lib, ba’zi hollarda retsidiv berishi mumkin. Tadqiqotda bemorlar retsidivli va retsidivsiz guruhlarga ajratildi hamda ularda allellar va genotiplar tarkibi aniqlandi. Natijalarga ko‘ra, allel A hamda GA va AA genotiplari retsidivli GV hollarida statistik jihatdan yuqori chastotada uchragan. Boshqa tomondan, allel G va GG genotipi retsidivga qarshi himoyalovchi ta’sir ko‘rsatishi aniqlandi. Olingan ma’lumotlar IL17A (G-197A) polimorfizmini relaps xavfining potensial genetik biomarkeri sifatida ko‘rib chiqishga va GV kursini bashorat qilish va shaxsiy terapiyani tanlash uchun foydalanishga imkon beradi.*

Kalit so‘zlar: *gemorragik vaskulit, retsidiv, IL17A, genetik polimorfizm, immunitet, biomarker.*

GENETIC MARKERS OF RECURRENT HENOCH–SCHÖNLEIN PURPURA: FOCUS ON IL17A POLYMORPHISM

Avezova Guloyim Sattarovna – C.M.Sc., associate professor
Bobomuratov Turdikul Akramovich – D.M.Sc., professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *This scientific study explores the role of the biallelic genetic polymorphism IL17A (G-197A) in the development and recurrence of hemorrhagic vasculitis (Henoch–Schönlein purpura, HSP), a systemic autoimmune disease marked by inflammation of small blood vessels. Recurrences of HSP significantly affect disease prognosis and management. The study involved genotyping patients categorized into recurrent and non-recurrent groups. The analysis revealed that the A allele and GA/AA genotypes were significantly more frequent in the recurrent group, suggesting their association with increased susceptibility to disease relapse. Conversely, the G allele and GG genotype were predominant among non-recurrent patients and healthy controls, indicating a potential protective role. These findings suggest that the IL17A (G-197A) polymorphism may serve as a predictive molecular-genetic marker, allowing for early identification of patients at higher risk for recurrence and contributing to the development of personalized treatment strategies.*

Key words: *Henoch–Schönlein purpura, recurrence, IL17A, genetic polymorphism, immunity, biomarker.*

Введение.

Геморрагический васкулит (ГВ), или пурпура Шенлейна–Геноха, представляет собой системное воспалительное заболевание сосудов малого калибра с преимущественным поражением кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек. Основным патогенетическим механизмом считается формирование иммунных комплексов и их отложение в стенках сосудов с последующей активацией комплемента и воспалительной инфильтрацией.

Особую клинико-патогенетическую значимость представляет рецидивирующее течение ГВ, которое наблюдается у значительной части пациентов — по разным данным, от 20 до 40% случаев. Рецидивы могут возникать через несколько недель или месяцев после клинической ремиссии, при этом зачастую протекают тяжелее и с большим риском поражения внутренних органов, особенно почек (1,2,3,5,10).

Механизмы, лежащие в основе рецидивов, до конца не изучены. Наиболее вероятными факторами считаются:

- генетическая предрасположенность, в том числе наличие полиморфизмов генов, участвующих в регуляции воспалительного ответа (IL-17, IL-6, TNF-α и др.);
- иммунологическая дисрегуляция, связанная с гиперактивацией Th17-ответа;
- персистенция триггерных факторов (инфекции, переохлаждение, стресс, вакцинация);
- недостаточный или неадекватный иммуномодулирующий ответ на фоне лечения.

В последние годы всё большее внимание уделяется роли интерлейкина-17A (IL-17A) и клеток Th17 в поддержании хронического воспаления. IL-17A обладает мощным провоспалительным потенциалом и способствует активации нейтрофилов, продукции цитокинов и хемокинов, а также повреждению эндотелия (2,4,6,7,8,9). В связи с этим полиморфизм промоторной области гена IL17A (G-197A), который может влиять на уровень экспрессии IL-17A, представляет собой потенциальный молекулярный предиктор склонности к рецидивам ГВ.

Исследование генетических маркеров, ассоциированных с рецидивирующим течением заболевания, имеет не только научное, но и практическое значение. Идентификация таких маркеров позволит: стратифицировать пациентов по риску неблагоприятного течения, разрабатывать персонализированные подходы к терапии и профилактике рецидивов, улучшить долгосрочный прогноз при ГВ.

Таким образом, изучение структурных и функциональных характеристик биаллельного полиморфизма IL17A (G-197A) в контексте рецидивирующего течения геморрагического васкулита является актуальной задачей современной клинической иммуногенетики и может способствовать улучшению диагностики и прогноза заболевания.

Цель исследования. Изучение структурной и функциональной роли биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A) в патогенезе геморрагического васкулита и его рецидивирующего течения.

Материалы и методы. В исследование были включены 93 пациента, страдающих геморрагическим васкулитом, и 90 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. В зависимости от течения заболевания пациенты были разделены на подгруппы: с рецидивирующим (n=33) и не рецидивирующим (n=60) течением.

Генотипирование полиморфизма IL17A (G-197A) проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом рестрикционного фрагментного полиморфизма (ПЦР-РФП). Частоты аллелей и генотипов рассчитывались с использованием стандартных статистических методов. Проверка на соответствие закону Харди–Вайнберга, анализ χ^2, расчёт относительного риска (OR) и доверительных интервалов (95% CI) производились с применением программного обеспечения SPSS и MedCalc.

Полученные результаты. Предлагаемый диагностический и прогностический способ для раннего выявления риска развития геморрагического васкулита, его формы и рецидивирующего течения основан на применении молекулярно-биологических методов определения структурной и функциональной роли биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A).

Определив генотипические частоты биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A), был проведен анализ, позволивший оценить соответствие наблюдаемых частот генотипов их ожидаемым частотам при равновесии Харди-Вайнберга (РХВ). Анализ в основной группе больных с ГВ показал достоверные различия в распределении частот АА генотипа (χ^2=3.59; P=0.007) за счет увеличения наблюдаемой его частоты при отсутствии отклонений в отношении частот GG (χ^2=0.51; P>0.05) и GA (χ^2=2.71; P>0.05) генотипов по РХВ (P>0.05).

Нами проведены анализы, позволившие определить структурные особенности биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A) в зависимости от течения ГВ.

Определяя структуру биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A) в группе с не рецидивирующим течением частоты основных аллеля G (86.7%) и генотипа GG (80.0%) определялись чаще чем аналогичные в группе с рецидивирующим течением (47.0% и 18.2% соответственно). В то же время, ослабленные аллель A (13.3% против 53.0%) и генотипы GA (13.3% против 57.6%) и AA (6.7% против

24.2%) в группе больных с не рецидивирующим течением наоборот встречались реже чем в группе с рецидивирующим течением заболевания (Таблица 1).

Отличия в структуре биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A) в группах больных с не рецидивирующим и рецидивирующим течением геморрагического васкулита возможно связаны с участием изученного гена в механизмах рецидивирования ГВ (Таблица 1).

Таблица 1.

Распределение биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A) в группах больных с геморрагическим васкулитом и контроля

Группа	Встречаемость аллелей				Встречаемость генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I-я основная группа (ОГ) - больные с ГВ (n=93)	135	72.6	51	27.4	54	58.1	27	29.0	12	12.9
II-я группа – больные с не рецидивирующим течением ГВ (n=60)	104	86.7	16	13.3	48	80.0	8	13.3	4	6.7
III-я группа – больные с рецидивирующим течением ГВ (n=33)	31	47.0	35	53.0	6	18.2	19	57.6	8	24.2
IV-я контрольная группа (КГ) - здоровые (n=90)	158	87.8	22	12.2	71	78.9	16	17.8	3	3.3

С целью оценки функциональной значимости биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A) в развитии рецидива ГВ были проанализированы различия в распределении гена в группах с не рецидивирующим и рецидивирующим течением заболевания. В частности, в группе с не рецидивирующим течением в сравнении с КГ хотя ослабленный аллель А и генотип АА и определялись чаще в 1.1 (χ^2=0.1; P=0.8; OR=1.1; 95%CI: 0.55 - 2.2) и 2.1 (χ^2=0.9; P=0.4; OR=2.1; 95%CI: 0.46 - 9.33) раза различия в их распределении между группами не достигали статистической значимости.

Кроме того, в исследованных группах различия между частотами основных аллеля G (χ^2=0.1; P=0.8; OR=0.9; 95%CI: 0.45 - 1.8) и генотипа GG (χ^2<3.84; P=0.9; OR=1.1; 95%CI: 0.48-2.41) также оказались статистически не достоверными (Таблица 2).

Таблица 2.

Статистические различия в частоте биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A)

Аллели и генотипы	Частота				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95% CI
	Не рецидивирующее течение ГВ (n=60)		КГ (n=90)							
	n	%	n	%						
G	104	86.7	158	87.8	0.1	0.80	1.0	0.45-2.17	0.9	0.45 - 1.8
A	16	13.3	22	12.2	0.1	0.80	1.0	0.58-1.78	1.1	0.55 - 2.2
G/G	48	80.0	71	78.9	0.0	0.90	1.0	0.39-2.67	1.1	0.48 - 2.41
G/A	8	13.3	16	17.8	0.5	0.50	0.8	0.23-2.44	0.7	0.28 - 1.78
A/A	4	6.7	3	3.3	0.9	0.40	2.0	0.53-7.48	2.1	0.46 - 9.33

Таким образом, полученные результаты, показавшие отсутствие статистически значимых различий в частотах как основных, так и ослабленных аллелей и генотипов биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A) между группами с не рецидивирующим течением ГВ и здоровых доказывает об отсутствии участие этого генетического маркера в формирования не рецидивирующего течения ГВ (χ^2<3.84; P>0.05).

Одновременно, в группе больных с рецидивирующим течением ГВ в сравнении с КГ ослабленный аллель А (χ^2=45.2; P=0.01; OR=8.1; 95%CI: 4.4 - 14.93) и генотипы GA (χ^2=18.8; P=0.01; OR=6.3; 95%CI: 2.74 - 14.4) и АА (χ^2=13.0; P=0.01; OR=9.3; 95%CI: 2.76-31.21) встречались статистически значимо чаще соответственно в 8.1; 6.3 и 9.3 раза. Наряду с этим, в исследованных группах статистически достоверными были различия и между частотами основных аллеля G (χ^2=45.2; P=0.01; OR=0.1; 95%CI: 0.07 - 0.23) и генотипа GG (χ^2=38.0; P=0.01; OR=0.1; 95%CI: 0.02-0.15), встречавшиеся реже среди больных с рецидивирующим течением ГВ чем среди здоровых.

Таким образом, вышеприведенные результаты, показавшие наличие статистически значимых различий в частотах ослабленных ал-

леля А, а также генотипов GA и AA биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A) между группами с рецидивирующим течением ГВ и здоровых доказывают об их достоверном самостоятельном участии в повышении риска рецидивирования ГВ в 8.1 (χ^2=45.2; P=0.01), 6.3 (χ^2=18.8; P=0.01) и 9.3 раза (χ^2=13.0; P=0.01) за счет самостоятельного их участия в патогенезе ГВ.

Сравнивая различия в распределении биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A) между группе больных с не рецидивирующим и рецидивирующим течением ГВ было установлено, что среди больных с не рецидивирующим течением ГВ риск развития рецидива заболевания статистически значимо снижен за счет более высокой протективной активности основных аллеля G и генотипа GG соответственно в 7.3 (χ^2=33.7; P=0.01; OR=7.3; 95%CI: 3.74 - 14.4) и 18.0 раза (χ^2=33.4; P=0.01; OR=18.0; 95%CI: 6.76- 48.0). Тогда как, в группе с не рецидивирующим течением ГВ частоты ослабленных вариантов А (χ^2=33.7; P=0.01; OR=0.1; 95%CI: 0 0.07-0.27), генотипы GA (χ^2=20.2; P=0.01; OR=0.1; 95%CI: 0.04 - 0.29) и AA (χ^2=5.9; P=0.03; OR=0.2; 95%CI: 0.07 - 0.75) встречались статистически достоверно реже чем в группе с рецидивирующим течением ГВ, имея достоверно низкую функциональную активность в отношении рецидивирования заболевания.

Таким образом, завершая обсуждение по изучению структуры и функциональных особенностей биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A) при ГВ было установлено, наличие статистически значимых различий в частотах ослабленных аллеля А, а также генотипов GA и AA биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A) между группами с рецидивирующим течением ГВ и здоровых доказали их достоверную роль в повышении риска рецидивирования ГВ в 8.1 (χ^2=45.2; P=0.01), 6.3 (χ^2=18.8; P=0.01) и 9.3 раза (χ^2=13.0; P=0.01) за счет самостоятельного их участия в патогенезе ГВ. Кроме того, было установлено, что риск развития рецидива заболевания статистически значимо снижен среди носителей основных аллеля G и генотипа GG соответственно в 7.3 (χ^2=33.7; P=0.01) и 18.0 раза (χ^2=33.4; P=0.01) среди больных с не рецидивирующим течением ГВ за счет их высокой протективной активности.

Обсуждение результатов.

Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли биаллельного генетического полиморфизма IL17A (G-197A) в патогенезе геморрагического васкулита (ГВ), особенно в формировании его рецидивирующего течения. Установлено, что ослабленный аллель А, а также генотипы GA и AA достоверно чаще встречаются у больных с рецидивирующим течением заболевания, тогда как аллель G и генотип GG преобладают у пациентов с не рецидивирующим течением, а также у здоровых лиц. Эти данные указывают на потенциальную предсказательную ценность данного генетического маркера для оценки риска рецидивов у больных ГВ.

Наши данные согласуются с результатами предыдущих исследований. Так, в работе Wu et al. (2013) было показано, что уровень экспрессии IL-17A повышен при активных формах пурпуры Шенлейна–Геноха, что коррелировало с тяжестью клинических проявлений, особенно при почечном синдроме (9). Повышение продукции IL-17 способствует активации нейтрофилов и продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF-α, что может способствовать хронизации и рецидивированию воспаления.

Более того, согласно мета-анализу, проведённому Li et al. (2021), полиморфизм G-197A в гене IL17A ассоциирован с повышенным риском различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, болезнь Крона и васкулиты. В частности, носительство аллеля А увеличивало вероятность заболевания более чем в 2 раза (7).

В контексте наших результатов можно предположить, что аллель А IL17A способствует повышенной экспрессии IL-17A, которая, в свою очередь, активирует Th17-клетки — ключевые медиаторы воспаления при васкулитах. Ряд исследований (Korn et al., 2009; Miossec & Kolls, 2012) показали, что Th17-ответ играет ведущую роль в повреждении эндотелия и поддержании воспаления в сосудах, особенно при хроническом течении болезни (6,8).

С другой стороны, высокая частота аллеля G и генотипа GG у пациентов с не рецидивирующим течением ГВ и в контрольной группе может свидетельствовать об их протективной роли. Полагают, что данный вариант полиморфизма может быть ассоциирован с пониженной экспрессией IL-17A и, соответственно, сниженной активностью воспалительных процессов. Подобные предположения были высказаны в исследовании Esparza-Gordillo et al. (2010), где генотип GG ассоциировался с меньшей склонностью к развитию аутоиммунных поражений (4).

Интересен также тот факт, что в группе с не рецидивирующим течением ГВ, несмотря на некоторое увеличение частоты аллеля А по сравнению с контрольной группой, различия не достигли статистической значимости. Это может указывать на наличие дополнительных факторов (генетических или средовых), влияющих на реализацию предрасположенности, которые требуют дальнейшего изучения.

Следует подчеркнуть, что полученные нами данные подтверждают гипотезу о гетерогенности патогенеза ГВ и необходимости стратификации пациентов не только по клиническим, но и по молекулярно-генетическим характери-

стикам. Генетический скрининг на IL17A (G-197A) может быть полезен для прогноза течения заболевания, выбора тактики наблюдения и, возможно, для персонализированной терапии.

Выводы.

1.Биаллельный полиморфизм IL17A (G-197A) ассоциирован с риском развития геморрагического васкулита.

2.Аллель A и генотипы GA и AA статистически достоверно чаще встречаются при рецидивирующем течении ГВ, увеличивая риск рецидива заболевания.

3.Аллель G и генотип GG обладают протективным эффектом и снижают вероятность рецидива.

4.Определение генетического полиморфизма IL17A (G-197A) может быть использовано как прогностический маркер течения ГВ и служить основой для индивидуализированной терапии и наблюдения за пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов В.В., Ковалева И.Н., Лапшин Ю.В. Генетические аспекты рецидивирующего течения геморрагического васкулита у детей**.** *Педиатрия*. 2019; 98(3):114–120.

2. Сухов А.П., Авдеева Т.В., Соловьёв А.И. Генетические маркеры предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям: роль полиморфизмов IL17A**.** *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;(6):345–351.

3. Akdis M., et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-γ: Receptors, functions, and roles in diseases**.** *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):701–721.e70.

4. Esparza-Gordillo J., et al. Genetic variation in IL17A is associated with susceptibility to inflammatory disorders**.** *Genes Immun.* 2010;11(4):367–372.

5. Ivanov II, et al. The Orchestration of Th17 Cells and Neutrophils in Autoimmune Diseases**.** *Cell Research.* 2019;29(4):301–303. https://doi.org/10.1038/s41422-019-0153-0

6. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 Cells in Autoimmunity and Inflammation**.** *Curr Opin Immunol.* 2009;21(6):612–618. https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.09.004

7. Li Y., Zhang G., Ma J., et al. Association between IL-17A Gene Polymorphisms and the Risk of Vasculitis: A Meta-Analysis**.** *Immunol Invest.* 2021;50(7):725–737. https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1846943

8. Miossec P., Kolls J.K. Targeting IL-17 and TH17 Cells in Chronic Inflammation**.** *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(10):763–776. https://doi.org/10.1038/nrd3794

9. Wu Q., Wang Q., Zhang Y., et al. IL-17 Expression in Henoch–Schönlein Purpura and Its Correlation with Disease Severity**.** *Rheumatol Int.* 2013;33(12):3043–3048. https://doi.org/10.1007/s00296-013-2879-4

10. Zhang Z., Zheng M., Bindas J., Schwarzenberger P., Kolls J.K. Critical Role of IL-17 Receptor Signaling in Acute TNBS-Induced Colitis**.** *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(5):382–388.