

Роль гена TNF- α в формировании розацеа

Бабаджанов О.А.¹, Арифов С.С.²

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

²Ташкентский институт усовершенствования врачей, Узбекистан

Babadzhanov O.A.¹, Arifov S.S.²

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan

²Tashkent Institute of Advanced Training of Doctors, Uzbekistan

The role of TNF- α in the formation of rosacea

Резюме. Исследование распространенности полиморфизма rs1800629 гена TNF- α было проведено у 140 больных розацеа и у 145 здоровых доноров узбекской национальности. Образцы ДНК, выделенные из периферической крови, использовались в качестве биологического материала. Выявлено статистически достоверное различие в частоте встречаемости функционально неблагоприятного генотипа rs1800629*G/A гена TNF- α , ассоциированного как с общей, так и с эритематозной формой розацеа. Риск развития розацеа при наличии неблагоприятного генотипа rs1800629*G/A оказался более чем в 3 раза выше, а эритематозная стадия болезни при его наличии достоверно увеличивается более чем в 4,5 раза.

Ключевые слова: розацеа, полиморфизм rs1800629, ген TNF- α , цитокины.

Медицинские новости. – 2020. – №3. – С. 73–75.

Summary. The study of the prevalence of polymorphism rs1800629 gene TNF- α was conducted in 140 patients with rosacea and 145 healthy donors of Uzbek nationality. DNA samples isolated from peripheral blood were used as biological material. A statistically significant difference in the incidence of functionally unfavorable genotype rs1800629*G/A of the TNF- α gene associated with both the general and erythematous form of rosacea was revealed. The risk of rosacea in the presence of unfavorable genotype rs1800629*G/A was more than 3 times higher, and the erythematous stage of the disease in its presence significantly increases by more than 4.5 times.

Keywords: rosacea, the rs1800629 polymorphism in the gene for TNF- α , cytokines.

Meditsinskii novosti. – 2020. – N3. – P. 73–75.

Розацеа – хроническое рецидивирующее кожное заболевание, имеющее мультифакториальную природу, характеризующееся поражением кожи лица в виде эритемы и папулезно-пустулезных элементов [1, 2]. По результатам исследований разных авторов, розацеа занимает 7-е место по частоте среди всех дерматозов, ее распространенность составляет 10% среди всего населения Земли [3]. Заболевание сравнительно часто встречается у светлокотых европейцев, преимущественно развивается у пациентов в возрасте 50 лет [4, 6].

В соответствии с предложенной в 2002 году классификацией National Rosacea Society (NRS) [4] выделяют 4 подтипа и 1 вариант розацеа: подтип 1 – эритематозно-телеангиэктатическая розацеа; подтип 2 – папуло-пустулезная розацеа; подтип 3 – фимозная розацеа; подтип 4 – глазная розацеа; вариант – гранулематозная розацеа.

Современные концепции розацеа предполагают, что в подавляющем числе случаев заболевание развивается благодаря врожденным нарушениям иммунного ответа, связанным с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы [7, 8]. Сказанное выше подтверждается исследованиями некоторых авторов: 1/3 случаев розацеа у северных европейцев имеет наследственный характер [9];

отведена особая роль генетически опосредованной дисфункции цитокиновой системы в основе развития заболевания [10]. В связи с этим в последнее время отмечается повышенный интерес к исследованию генетических полиморфизмов цитокинов, функционально ответственных за изменение их белковой продукции и вклада генотипических вариантов данных полиморфизмов в развитие и прогрессирование розацеа.

Исследование роли полиморфизма G308A (rs1800629) гена TNF- α в формировании розацеа у лиц узбекской национальности мы посчитали целесообразным, потому что провоспалительный цитокин TNF- α играет ведущую роль в клеточном иммунитете, способствует не только хемотаксису, но и клеточной пролиферации, усиливающей воспаление [11, 12]. Этот полиморфизм увеличивает экспрессию данного гена и, соответственно, продукцию цитокина [13–16].

Цель исследования – изучение роли полиморфизма rs1800629 гена TNF- α в патогенезе розацеа и оценка прогностического значения отдельных генотипических вариантов в развитии и клинических характеристиках заболевания.

Материалы и методы

Объектом для исследований послужила выборка неродственных больных

с розацеа, проживающих в различных регионах республики, общей численностью 140 человек. Диагноз основывался на диагностических критериях, учитывающих основные и второстепенные признаки розацеа.

Больные, прошедшие обследование, были разделены на 2 подгруппы: I подгруппа – пациенты с эритематозной формой розацеа; II подгруппа – пациенты с папуло-пустулезной формой. Контрольную группу составили 145 здоровых неродственных индивидов (узбекской национальности), соответствовавших по полу и возрасту обследованной группе пациентов и не имевших в анамнезе кожной патологии.

С использованием наборов QIAamp DNA BloodMiniKit (Qiagen, Германия) и «РНК/ДНК-сорб» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия) в соответствии с инструкцией выделяли геномную ДНК из образцов периферической крови (Vacutainer Becton Dickinson International с ЭДТА).

С помощью термоциклов GeneAmp PCR-system 2720 (Applied Biosystems, США) и Corbett Palm Cycler (Corbett Research, модель CG1-96, Австралия) с использованием коммерческого набора ООО НПФ «Литех» (Москва, Россия) проводили амплификацию полиморфизма rs1800629 гена TNF- α .

Для генотипирования полиморфизма rs1800629 гена TNF- α использовались

локусспецифические олигонуклеотидные праймеры:

F: 5'AATAGGTTTTGAGGGCCATG-3';

R: 5'ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG-3'.

Аmplификацию проводили при следующих оригинальных условиях: предварительная денатурация – 94 °C (1 мин. – 1 цикл), 35 циклов амплификации: 94 °C (10 сек.) – денатурация, 66 °C (20 сек.) – отжиг праймеров, 72 °C (20 сек.) – элонгация, заключительный синтез – 72 °C (1 мин. – 1 цикл), хранение – 10 мин.

При помощи электрофореза в 1–2% агарозном геле, содержащем бромистый этидий, разделяли продукты ПЦР.

Математические методы анализа

Частоту вариантов аллелей и генотипов (f) вычисляли по формулам:

$$f = n/2N \text{ и } f = n/N,$$

где n – встречаемость варианта (аллеля или генотипа), N – объем выборки.

С помощью компьютерной программы GenePop проводилась оценка отклонения распределений генотипов от канонического распределения Харди – Вайнберга (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genePop>).

Относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой (D) рассчитывали по формуле: $D = (h_{obs} - h_{exp})/h_{exp}$, где h_{obs} и h_{exp} – ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность соответственно.

В качестве инструмента вычислений статистической достоверности результатов использован пакет прикладных программ OpenEpi 2009, Ver.2.3.

Результаты

Анализ полиморфизма rs1800629 гена TNF- α среди здоровых доноров узбекской национальности не выявил отклонения распределений генотипов от ожидаемых при равновесии Харди – Вайнберга (PXB) ($\chi^2=1,1$, $p=0,01$). Одновременно при анализе распределения частот генотипов по закону Харди – Вайнберга в группе обследованных больных обнаружено статистически значимое отклонение ($\chi^2=6,6$; $p=0,01$), что, возможно, связано со спецификой основной группы. Отклонение от PXB можно объяснить тем, что группа больных розацеа не является случайной популяционной выборкой, а отобрана на основании критериев наличия заболевания. Выявленное отклонение, возможно, связано с отсутствием гомозиготности, т.е.

недостатком гомозигот в анализируемой группе за счет увеличения количества представителей с гетерозиготным вариантом генотипа (селективный эффект).

В исследованных группах различия между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности (D) показали, что данный маркер имеет достаточно высокий индекс гетерозиготного генотипа.

При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF- α между группой и подгруппами больных с розацеа и популяционной группой были выявлены статистически значимые различия.

Частоты аллелей rs1800629G и rs1800629A в основной группе больных и группе контроля составили 82,1% и 17,8% и 92,1% и 7,9% соответственно. При этом распределение аллелей в обследованных группах значительно отличалось, то есть неблагоприятная аллель rs1800629A была достоверно выше среди основной группы больных ($\chi^2=12,6$; $p=0,0004$; OR=2,5; 95% CI 1,494–4,263) и в подгруппе больных с эритематозной стадией ($\chi^2=24,7$; $p<0,05$; OR=3,7; 95% CI 2,146–6,262).

Статистически значимые различия при сравнении частоты аллелей между папуло-пустулезной стадией больных с розацеа (подгруппа Б) и контрольной группой не были выявлены ($\chi^2=3,0$; $p=0,09$; OR=0,3; 95% CI 0,06867–1,29). При этом подгруппы больных I и II с розацеа также сильно отличались между собой. Было показано, что частота аллеля rs1800629A была достоверно ниже более чем в 12,3 раза у больных с папуло-пустулезной стадией ($\chi^2=18,1$; $p<0,05$; OR=12,32; 95% CI 2,916–52,01).

Статистически значимые различия при сравнении выборок больных и соответствующего контроля также выявлены в распределении частот генотипов данного локуса. В группе больных частота неблагоприятного гетерозиготного генотипа rs1800629*G/A гена TNF- α была достоверно выше по сравнению с контролем (35,7% против 15,9%, $\chi^2=14,3$; $p<0,05$; OR=3,0; 95% CI 1,677–5,179). Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов риск развития розацеа у носителей данного генотипа в 3,0 раза выше, чем у носителей гомозиготного дикого генотипа.

При сравнении подгруппы с эритематозной стадией больных с популяционной выборкой также выявлены статистически достоверные различия ($p<0,05$). Частота

гетерозиготного генотипа rs1800629*G/A в этих группах составила 48,0% и 15,9% соответственно. При анализе распределения частоты данного генотипа в подгруппе II больных и в контрольной группе не было выявлено статистически значимых отличий ($\chi^2=3,2$; $p=0,07$; OR=0,3; 95% CI 0,06292–1,239).

Следует отметить, что частота дикого rs1800629*G/G генотипа в основной группе и подгруппе I больных с розацеа была достоверно выше, чем в группе контроля ($p<0,05$), что может быть ассоциировано с пониженным риском развития заболевания у носителей данного генотипа. Отмечено некоторое снижение частоты данного генотипа в подгруппе II по сравнению с контрольной группой (84,1% против 95,0% соответственно), однако различия не были статистически значимыми ($\chi^2=3,2$; $p=0,07$; OR=3,5; 95% CI 0,8073–15,89).

Сравнительный анализ частот генотипов полиморфизма rs1800629 между подгруппами пациентов с розацеа выявил статистически значимые различия ($p<0,05$). Частота гомо- и гетерозиготных генотипов в исследованных подгруппах больных составила: в подгруппе I – 52,0%, 48,0% и 0,0%, в подгруппе II – 95,0%, 5,0% и 0,0% ($\chi^2=23,1$; $p<0,05$; OR=17,5; 95% CI 4,013–76,66).

В исследованных группах больных и контроля гомозиготный генотип rs1800629*A/A гена TNF- α выявлен не был.

Таким образом, полученные в ходе проведенного исследования результаты достоверно свидетельствуют о наличии ассоциации носительства аллеля rs1800629*G и генотипа rs1800629*G/A гена TNF- α с риском развития розацеа.

Заключение

Полиморфизм rs1800629 гена TNF- α у больных с розацеа и условно-здоровых доноров узбекской национальности характеризуются широким аллельным разнообразием. Функционально неблагоприятный генотип rs1800629*G/A гена TNF- α достоверно вносит вклад в формирование розацеа и больше ассоциируется с эритематозной стадией розацеа. Риск развития патологии при наличии данного генотипа может возрастать более чем в 3 раза, а шансы на формирование эритематозной стадии болезни при его наличии увеличиваются более чем в 4,5 раза ($\chi^2=29,7$; $p<0,05$; OR=4,9; 95% CI 2,704–8,865). При этом

дикий генотип rs1800629*G/G гена TNF- α может быть ассоциирован с пониженным риском развития заболевания у носителей данного генотипа.

В настоящее время следует признать, что патогенетически обоснованная концепция не только для розацеа, но и большинства других дерматозов отсутствует. В литературе конкретные работы по исследованию полиморфизма rs1800629 гена TNF- α у больных розацеа практически отсутствуют. Количество работ, посвященных оценке роли генов цитокинов в формировании других дерматозов, мало, а их результаты представляются неоднозначными [17, 23].

Однако, несмотря на определенную фрагментарность, подобные исследования в перспективе открывают новые горизонты при выявлении этиопатогенеза дерматозов, в том числе розацеа. Считаю необходимым проведение дальнейших исследований других генов цитокинов, которые позволили бы связать воедино генетические и другие механизмы развития розацеа и разработать не только эффективные способы

прогнозирования развития и течения заболеваний аутоиммунного характера, но и определить перспективные методы их персонализированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Zuuren E.J., Kramer S., Carter B., Graber M.A., Fedorowicz Z. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – Vol.3. – CD003262.
2. Korting H.C., Schollmann C. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2009. – Vol.23. – P.876–882.
3. Gupta A.K., Chaudhry M.M. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2005. – Vol.19. – P.273–285.
4. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol.46. – P.584–587.
5. Powell FC. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol.352. – P.793–703.
6. Marks R. Rosacea, flushing and perioral dermatitis. In: Champion R.H., Burton J.L., Ebling F.J.G. editors. Textbook of dermatology. – 5th ed. Oxford. Blackwell. – 1992. – Vol.3. – P.1851–1863.
7. Yamasaki K., Gallo R.L. // J. Dermatol. Sci. – 2009. – Vol.55. – P.77–71.
8. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T., et al. // J. Invest. Dermatol. – 2011. – Vol.131. – P.688–697.
9. Del Rosso J.Q. // Cutis. – 2006. – Vol.78. – P.97–100.
10. Gerber P.A., Buhren B.A., Steinhoff M., Homey B. // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. – 2011. – Vol.15. – P.40–47.
11. Watts T.H. // Ann. Rev. Immunol. – 2005. – Vol.23. – P.23–68.

12. Gupta S., Gollapudi S. // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2005. – Vol.37, N5. – P.1034–1042.
13. Braun N., Michel U., Ernst B.P., et al. // Neurosci. Lett. – 1996. – Vol.6, N215. – P.75–78.
14. Kroeger K.M., Carville K.S., Abraham L.J. // Mol. Immunol. – 1997. – Vol.34. – P.391–399.
15. Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L., McDevitt H.O., Duff G.W. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol.94. – P.3195–3199.
16. Bayley J.P., Ottenhoff T.H., Verweij C.L. // Genes Immun. – 2004. – Vol.55. – P.315–329.
17. Agodi A., Barchitta M., Valenti G., et al. // Ann. Ig. – 2012. – Vol.24. – P.351–357.
18. Al-Shobaili H.A., Salem T.A., Alzolibani A.A., et al. // J. Dermatol. Sci. – 2012. – Vol.68. – P.52–55.
19. Baz K., Eminerdal M., Yazici A.C., et al. // Arch Dermatol. Res. – 2008. – Vol.300. – P.371–376.
20. Szabo K., Tax G., Teodorescu-Brinzeu D., Koreck A., Kemery L. // Arch. Dermatol. Res. – 2011. – Vol.303. – P.19–27.
21. Li C., Wang G., Gao Y., Liu L., Gao T. // J. Invest. Dermatol. – 2007. – Vol.127. – P.1886–1892.
22. Nedosztyko B., Szczerkowska-Dobosz A., Zablotna M., Gien J., Rebatka K., Roszkiewicz J. // Br. J. Dermatol. – 2007. – Vol.157. – P.165–172.
23. Yazici A.C., Erdal M.E., Kaya T.I., Ikizoglu G., Savasoglu K., Camdeviren H., Tursen U. // Arch. Dermatol. Res. – 2006. – Vol.298, N1. – P.46–49.

Поступила 17.12.2019 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.

Причины развития синдрома гиперандрогении в период полового созревания

Талыблы А.А., Алиева Э.М., Ахундова Н.Э.

Азербайджанский медицинский университет, Баку

Talibli A.A., Aliyeva E.M., Achundova N.E.

Azerbaijan Medical University, Baku

Features of pathologies that cause hyperandrogenia syndrome at puberty

Резюме. Обследовано 137 девочек с синдромом гиперандрогении (ГА) в пубертатном периоде. Средний возраст девочек составил 14,84±0,16 года, вес – 49,07±2,8 кг, рост – 156±0,02 см. У 32,8% обследованных девочек с синдромом ГА отсутствуют жалобы. У 67,2% – отмечаются различные субъективные проявления, включая наличие высыпаний в области лица (у 90,2%), нервозность (у 85,9%), бессонница (у 67,4%), выпадение волос (у 69%), патологическое повышение массы тела (у 60,9%), чувство усталости (у 44,6%), снижение памяти (у 42,4%), отсутствие развития молочных желез (у 42,4%), чувство напряженности и болезненность в области молочных желез (у 50%).

Ключевые слова: период полового созревания, пубертатный период, синдром гиперандрогении, гиперпролактинемия, гипогонадотропный гипогонадизм, гипотиреоз, гирсутизм.

Медицинские новости. – 2020. – №3. – С. 75–78.

Summary. A total of 137 girls with pubertal hyperandrogenia (HA) syndrome were examined. The average age of the girls was 14.84±0.16 years, the average weight was 49.07±2.8 kg and the average height was 156±0.02 cm. 32.8% of examined girls with HA syndrome have no complaints, 67.7% have various subjective symptoms, including rashes in the face area (in 90.2%), emotional lability (in 85.9%), insomnia (in 67.4%), hair loss (in 69%), pathological increase in body weight (in 60.9%), feeling of fatigue (in 44.6%), memory loss (in 42.4%), lack of breast development (in 42.4%), a beeast tenderness in 50% of cases.

Keywords: puberty, hyperandrogenia syndrome, hyperprolactinemia, hypogonadotropic hypogonadism, hypothyroidism, hirsutism.

Meditsinskie novosti. – 2020. – N3. – P. 75–78.

Пубертатный период является важным периодом в процессе становления репродуктивной функции женского организма. Патологическое течение данного периода влияет на репродуктивное

здоровье женщины в последующие годы жизни.

В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты задержки полового развития, увеличения числа хронических соматических заболева-

ний, патологии органов репродуктивной системы, что, безусловно, снижает репродуктивную функцию девочек.

Гиперандрогения – эндокринная патология, частота встречаемости которой достигает 10–20%. При данном синдроме