

Е.И. Кондратьева^{1, 2}, А.А. Терентьева³, Н.В. Тарасенко⁴, Е.В. Лошкова³, А.И. Тлиф¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

² Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

³ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

⁴ НИИ медицинской генетики СО, Томск, Российская Федерация

Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов семейства *IL1* (*IL1B* и *ILRA*) с клиническими вариантами пиелонефрита

Contacts:

Kondrat'eva Elena Ivanovna, PhD, professor, Chief research assistant of Research Centre of Medical Genetics, RAMS, professor of the Department of Pediatrics and Course of Neonatology of Kuban State Medical University

Address: Moskvorech'e, building 1, Moscow, Russian Federation, 115478, Tel.: (495) 612-86-07, e-mail: elenafpk@mail.ru

Article received: 29.08.2013, Accepted for publication: 30.01.2014

Цель исследования: изучить распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов семейства *IL1* (*IL1B* и *ILRA*) в развитии различных клинических вариантов хронического пиелонефрита. **Пациенты и методы:** проанализирована выборка больных хроническим пиелонефритом из 99 человек. Средний возраст пациентов $8,01 \pm 3,26$ (3,00–15,00) лет. Изучение полиморфных маркеров исследуемых генов проводили с помощью ПДРФ-анализа. Для проведения полимеразной цепной реакции использовали структуры праймеров и условия генотипирования, описанные в литературе. **Результаты:** анализ ассоциаций двух локусов генов семейства *IL1* (*IL1B* и *ILRA*) с различными комплексными фенотипами хронического пиелонефрита продемонстрировал, что аллель A2 и генотип A2A2 полиморфизма *IL1RN*VNTR* ассоциированы с хроническим пиелонефритом, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, вторичным пиелонефритом, нарушением функции почек, предрасположенностью к инфицированию кишечной палочкой и клебсиеллой. Генотип A2A2 гена *IL1RN*VNTR* и аллель A2 гена *IL1RN*VNTR* ассоциированы с нарушением функции почек $OR = 3,07$ ($p = 0,001$). Наиболее высокий риск развития хронической почечной недостаточности установлен для генотипа A1A2 ($OR = 22,94$; $p = 0,001$). **Выводы:** обнаруженные ассоциации требуют дальнейшего подтверждения на выборках большего размера и разной этнической принадлежности.

Ключевые слова: воспаление, хронический пиелонефрит, гены семейства *IL1*.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 60–64)

ВВЕДЕНИЕ

Хроническое воспаление — это ведущий фактор развития и прогрессирования большинства патологических состояний, в т.ч. аутоиммунных болезней

(сахарный диабет 1-го типа, целиакия, тиреопатии) [1–4], болезней обмена (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) [5–7], а также патологического процесса, возникающего на фоне микробной контамина-

Е.И. Kondratyeva^{1, 2}, А.А. Terentyeva³, Н.В. Tarasenko⁴, Е.В. Loshkova³, А.И. Tlif¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Medical Genetics Research Centre of RAMS, Moscow, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁴ Research Institute of Medical Genetics, Siberian Branch of RAMS, Tomsk, Russian Federation

Study of the Association of Polymorphous Markers for *IL1* Family Genes (*IL1B* and *ILRA*) with Clinical Variants of Pyelonephritis

Aim: to study the distribution of alleles and genotypes of polymorphic markers for immunoregulatory cytokines in the development of chronic pyelonephritis and its clinical variants. **Patients and methods:** in this study we analyzed a sample of 99 patients with chronic pyelonephritis. The average age of the patients was $8,01 \pm 3,26$ (3,00–15,00) years. The study of gene polymorphisms was performed using PDRF analysis. For PCR were used primers structures and genotyping conditions described in the literature. **Results:** the analysis of associations of 2 loci in the genes of cytokines with different complex phenotypes of chronic pyelonephritis demonstrated that A2 allele and genotype A2A2 of *IL1RN*VNTR* polymorphism is associated with chronic pyelonephritis, vesicoureteral reflux, secondary pyelonephritis, renal dysfunction, infection with *Escherichia coli* and *Klebsiella*. Genotype A2A2 of gene *IL1RN*VNTR* and allele A2 of gene *IL1RN*VNTR* are associated with impaired renal function $OR = 3,07$ ($p = 0,001$). The highest risk of chronic renal failure development is associated with A1A2 genotype ($OR = 22,94$; $p = 0,001$). **Conclusions:** the discovered associations require further confirmation on larger samples and various ethnicities.

Key words: inflammation, chronic pyelonephritis, *IL1* family genes.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (1): 60–64)

ции мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, ХП) [8]. Благодаря достижениям современной генетики человека познание наследственной основы предрасположенности к инфекционным болезням происходит нарастающими темпами. Картированы многие локусы, в которых находятся гены предрасположенности к инфекционным заболеваниям, изучен полиморфизм и особенности экспрессии многих генов-кандидатов, разработаны модельные объекты. Поток публикаций по изучению генетической предрасположенности к СПИДу, туберкулезу, малярии, кори, вирусным гепатитам, лейшманиозу и другим инфекционным заболеваниям имеет лавинообразный характер, увеличиваясь с каждым годом [9, 10]. Начаты исследования по изучению генетической предрасположенности к грамотрицательной инфекции, и прежде всего к грамотрицательному сепсису [11–13].

Одними из ключевых маркеров воспалительного процесса любой этиологии являются плейотропные белки — цитокины, имеющие ключевое значение в патогенезе хронического пиелонефрита [8]. В настоящее время уделяют большое внимание ассоциативному поиску полиморфных маркеров генов цитокинов с комплексными фенотипами заболеваний различной этиологии, в т.ч. ХП, с целью разработки генетической платформы персонализированной медицины.

В последние годы появились работы, посвященные изучению генетических мутаций, изменению иммунного статуса, гемостаза у больных при патологии почек [14]. И тем не менее сведения о полиморфизме сигнальных молекул при заболеваниях почек у детей немногочисленны, и выводы делают по данным, полученным на небольших выборках пациентов [15]. Научная работа в этом направлении может обеспечить хорошие ресурсы для анализа полиморфных маркеров в ассоциативных исследованиях, углубить представления об иммунном звене патогенеза заболеваний почек и разработать новые эффективные методы прогнозирования течения болезней почек у детей.

Цель исследования: изучить распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов иммунорегуляторных цитокинов в формировании ХП и его клинических вариантов.

Выбор локусов для исследования осуществляли в соответствии со следующими критериями: ассоциация с механизмом воспалительного процесса, показанная в работах других авторов (в настоящее время данные по большинству локусов противоречивы), доказанное влияние локуса на функциональную активность, количество конечного продукта.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

В работе проанализирована выборка больных ХП из 99 человек. Средний возраст пациентов составил $8,01 \pm 3,26$ (3,00–15,00) лет. Все пациенты проживали на территории Томской обл. и принадлежали к русской этнической группе. В 3 раза чаще микробно-воспалительный процесс мочевыделительной системы

диагностирован среди девочек ($n = 74$; 75%) по сравнению с мальчиками ($n = 25$; 25%). В качестве контроля использовали группу сравнения из 98 детей, принадлежащих к русскому населению Томской обл., не имеющих хронических микробно-воспалительных заболеваний.

Методы исследования

Выделение тотальной ДНК осуществляли из лимфоцитов периферической крови с использованием стандартной фенол-хлороформной методики [16]. Выделенную ДНК замораживали и хранили при -20°C до проведения генотипирования. Определение генотипов полиморфных локусов проводили методом оценки полиморфизма длин рестрикционных фрагментов продуктов полимеразной реакции (ПЦР-ПДРФ). Характеристика исследованных полиморфных маркеров представлена в табл. 1. Для выполнения ПЦР использовали структуры праймеров и условия генотипирования, описанные в литературе [17–19].

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Оценку соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга проводили с применением критерия χ^2 Пирсона. Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов с целью выявления ассоциации с заболеванием, а также риском развития осложнений на фоне пиелонефрита осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса или двустороннего точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для оценки величины относительного риска использовали отношение шансов (OR) с его доверительным интервалом (CI) при уровне значимости 95% [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование генов семейства *IL1* (*IL1B* и *ILRA*) в контрольной выборке (группе сравнения) показало, что для VNTR-полиморфизма гена *IL1RN* имело место отклонение от равновесия Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 35,40$; $p = 0,001$) за счет недостатка гетерозигот ($Hobs = 0,218$, $Hexp = 0,336$, $D = -0,378$). Для полиморфного маркера (+3953)A1/A2 гена *IL1B* отклонения от равновесия Харди–Вайнберга в группе сравнения получено не было (табл. 2).

В контрольной выборке отмечена высокая гетерозиготность, равная 37% для гена *IL1B**+3953A1/A2. Это свидетельствует о высокой информативности исследуемого полиморфного маркера в популяции жителей Томска с точки зрения дальнейшего ассоциативного анализа. В то же время для VNTR-полиморфизма гетерозиготность составила 17,7%. При этом следует ожидать, что для VNTR-полиморфизма гена *IL1RN* ассоциативный анализ может быть релевантным только при относительно сильном эффекте полиморфизма. Полученные результаты совпадают с данными Э.А. Ондар [13], охарактеризовавшей выявленное отклонение как особенность русской популяции Томской обл.

В основной группе (больные ХП) соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при

Таблица 1. Характеристика исследованных полиморфных маркеров

Ген	Хромосомный локус/OMIM	Полиморфизм	Локализация в гене	Фермент рестрикции	Источник
<i>IL1RN</i>	2q14.2 / 147679	VNTR	Инtron 2	-	[17]
<i>IL1B</i>	2q14 / 147720	(+3953)A1/A2	Экзон 5	<i>TaqI</i>	[18]

Таблица 2. Полиморфные маркеры генов семейства *IL1* (*IL1B* и *ILRA*) в группе сравнения

Полиморфизм	Генотип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f. = 1	Частота аллеля	Наблюдаемая, ожидаемая гетерозиготность	D
<i>IL1RN</i> *VNTR	A1A1	65	59,38	d.f. = 3 35,40 $p = 0,001$	1 = 0,786 2 = 0,171 3 = 0,043	$h_{obs} = 0,218 \pm 0,002$ $h_{exp} = 0,336 \pm 0,036$	-0,378
	A1A2	17	25,95				
	A1A3	4	6,29				
	A2A2	8	2,84				
	A3A3	2	1,54				
<i>IL1B</i> *+3953A1/A2	A1A1	55	55,13	0,003 $p > 0,05$	1 = 0,750 2 = 0,250	$h_{obs} = 0,378 \pm 0,002$ $h_{exp} = 0,375 \pm 0,031$	0,007
	A1A2	37	36,75				
	A2A2	6	6,13				

Примечание (здесь и в табл. 3). N.O. — наблюдаемая численность генотипов; N.E. — ожидаемая численность генотипов; * — тест на равновесие Харди–Вайнберга, χ^2 — критерий Пирсона, D — относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Таблица 3. Полиморфные маркеры генов семейства *IL1* (*IL1B* и *ILRA*) в группе больных хроническим пиелонефритом

Полиморфизм	Генотип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f. = 1	Частота аллеля	Наблюдаемая, ожидаемая гетерозиготность	D
<i>IL1RN</i> *VNTR	A1A1	62	48,79	d.f. = 3 48,84 $p = 0,001$	1 = 0,702 2 = 0,283 3 = 0,015	$h_{obs} = 0,152 \pm 0,360$ $h_{exp} = 0,427 \pm 0,029$	-0,645
	A1A2	12	39,31				
	A1A3	3	2,11				
	A2A2	22	7,92				
<i>IL1B</i> *+3953A1/A2	A1A1	67	66,27	0,241 $p > 0,05$	1 = 0,818 2 = 0,182	$h_{obs} = 0,283 \pm 0,045$ $h_{exp} = 0,298 \pm 0,035$	-0,049
	A1A2	28	29,45				
	A2A2	4	3,27				

Таблица 4. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов цитокинов в группе сравнения и у пациентов с хроническим пиелонефритом

Ген, предрасполагающий аллель/генотип	Аллели			Генотипы		
	OR	CI	χ^2 (p)	OR	CI	χ^2 (p)
<i>IL1B</i> *+3953A1/A2 (rs1143634) A2, A2A2	0,67	0,40–1,11	2,32 (0,128)	0,65	0,15–2,69	0,12 (0,733)
<i>IL1RN</i> *VNTR A2, A2A2	1,84	1,10–3,09	5,54 (0,019)	3,05	1,20–7,98	5,76 (0,016)

равновесии Харди–Вайнберга не отличалось от такового группы сравнения: для VNTR-полиморфизма гена *IL1RN* зафиксировано отклонение от равновесия Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 64,51$; $p = 0,001$) за счет недостатка гетерозигот, для полиморфного маркера (+3953)A1/A2 гена *IL1B* отклонения от равновесия Харди–Вайнберга зарегистрировано не было (табл. 3).

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера VNTR гена *IL1RN* в группе с ХП и группе сравнения показал наличие статистически значимых различий: для аллеля A2 OR = 1,84 (95% CI 1,10–3,09; $\chi^2 = 5,54$; $p = 0,019$); для генотипа A2A2 — OR = 3,05 (95% CI 1,20–7,98; $\chi^2 = 5,76$; $p = 0,016$). Увеличение частоты аллеля A2 в группе больных ХП свидетельствуют об ассоциации аллеля A2 и генотипа A2A2 гена *IL1RN**VNTR с повышенным риском развития пиелонефрита (табл. 4).

Пиелонефрит развивался на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у 20 детей (20%), среди которых также преобладали девочки ($n = 16$; 80%) по сравнению с мальчиками ($n = 4$; 20%). Средний возраст больных с ПМР составил $8,20 \pm 3,75$ (4,00–15,00) лет. Сопоставление групп пациентов с наличием и отсутствием ПМР подтвердило связь аллеля A2 гена *IL1RN**VNTR с наличием ПМР у больного: OR = 0,02 (95% CI 0,08–0,4; $\chi^2 = 6,48$; $p = 0,011$). Аллель A2 в 2 раза чаще встречался

при ХП и ПМР. Следовательно, можно предположить, что присутствие аллеля A2 гена *IL1RN**VNTR повышает вероятность наличия ПМР у обследуемого (табл. 5). Больные с генотипами A1A2 и A2A2 чаще имеют ПМР по сравнению с пациентами без него ($p < 0,055$).

Возможность прогнозирования развития при ХП таких грозных осложнений, как вторичная гипертензия почечного генеза и хроническая почечная недостаточность, является важным. Артериальная гипертензия была зарегистрирована у 9% пациентов с пиелонефритом. Сравнение с контрольной выборкой продемонстрировало ассоциацию аллеля A2 гена *IL1RN**VNTR с развитием артериальной гипертензии на фоне пиелонефрита: OR = 3,71 (95% CI 1,22–11,20; $\chi^2 = 4,373$; $p = 0,037$) (см. табл. 5).

Нарушение функции почек встречается у больных как с острым, так и с хроническим воспалительным процессом в паренхиме, что влияет на дальнейший прогноз заболевания и тактику ведения пациента. В зависимости от степени нарушения функции почек пациенты распределились следующим образом: сохранная функция почек (СФП) была зарегистрирована у 79 больных [17 (22%) мальчиков и 62 (78%) девочек], нарушенная функция почек (НФП) отмечена в 20 случаях [8 (40%) мальчиков и 12 (60%) девочек]. Исход в хроническую почечную недостаточность (ХПН) наблюдали у 7 детей (6 мальчиков

Таблица 5. Ассоциация полиморфных локусов генов цитокинов с риском развития осложнений на фоне хронического пиелонефрита в Томской популяции

Локус	Фенотип	Частота аллеля/генотипа в изучаемой выборке/группе контроля	OR, CI, χ^2 , p
<i>IL1RN*VNTR</i>	Пиелонефрит без НФП (n = 79) и ПМП (n = 20; 20%)	Аллель A2 (ХП + ПМП) — 19 (47%) Аллель A2 (ХП без ПМП) — 37 (25%)	OR (A1 vs A2) = 0,02 (0,08–0,48), $\chi^2 = 6,48$, p = 0,011
		Генотип A2A2 (ХП + ПМП) — 8 (40%) Генотип A2A2 (ХП без ПМП) — 14 (17%)	OR (A1A1 vs A2A2+A1A2) = 0,34 (0,11–1,02), $\chi^2 = 3,66$, p = 0,055
<i>IL1RN*VNTR</i>	Пиелонефрит и АГ (n = 9; 9%)	Аллель A2 (ХП + АГ) — 8 (44%) Аллель A2 (контроль) — 33 (18%)	OR (A1 vs A2) = 3,73 (1,22–11,20), $\chi^2 = 4,37$, p = 0,034
<i>IL1RN*VNTR</i>	Пиелонефрит без НФП (n = 79) и с НФП (n = 20; 20%)	Генотип A2A2 (ХП + НФП) — 9 (45%) Генотип A2A2 (контроль) — 8 (3%)	OR (A1A1 vs A2A2) = 12,9 (2,94–53,50), $\chi^2 = 16,18$, p = 0,001 OR (A1A2 vs A2A2) = 6,38 (1,11–41,37), $\chi^2 = 4,45$, p = 0,035
		Аллель A2 (ХП + НФП) — 21 (57%) Аллель A2 (контроль) — 33 (18%)	OR (A1 vs A2) = 2,65 (2,53–12,70), $\chi^2 = 2,41$, p = 0,001
		Генотип A2A2 (ХП + НФП) — 9 (45%) Генотип A2A2 (ХП без НФП) — 13 (17%)	OR (A1A1 vs A2A2) = 6,46 (1,70–25,48), $\chi^2 = 8,77$, p = 0,003
		Аллель A2 (ХП + НФП) — 21 (57%) Аллель A2 (ХП без НФП) — 35 (23%)	OR (A1 vs A2) = 4,31 (1,93–9,76), $\chi^2 = 16,76$, p = 0,001
<i>IL1RN*VNTR</i>	Пиелонефрит без ХПН и с ХПН (n = 7)	Генотип A1A2 (ХП без ХПН) — 12 (40%) Генотип A1A2 (ХП + ХПН) — 6 (85%)	OR (A1A2 vs A2A2) = 31,00 (3,14–749,7), $\chi^2 = 14,08$, p = 0,001
<i>IL1B A13953 A2</i>	Пиелонефрит + <i>E. coli</i> (n = 30; 30%)	Аллель A2 (ХП + <i>E. coli</i>) — 7 (12%) Аллель A2 (контроль) — 47 (25%)	OR (A1 vs A2) = 0,40 (0,15–0,99), $\chi^2 = 3,97$, p = 0,046
<i>IL1RN*VNTR</i>	Пиелонефрит + <i>Klebsiella</i> (n = 17; 17%)	Генотип A2A2 (ХП + <i>Klebsiella</i>) — 5 Генотип A2A2 (контроль) — 2 (1%) (36%)	OR (A1A1 vs A2A2) = 20,31 (2,76–186,6), $\chi^2 = 13,01$, p = 0,001 OR (A1A2 vs A2A2) = 42,50 (2,34–1841,7), $\chi^2 = 8,65$, p = 0,003
		Аллель A2 (ХП + <i>Klebsiella</i>) — 11 (39%) Аллель A2 (контроль) — 33 (18%)	OR (A1 vs A2) = 2,96 (1,17–7,46), $\chi^2 = 6,14$, p = 0,013

Примечание. ХП — хронический пиелонефрит, ПМП — пузырно-мочеточниковый рефлюкс, АГ — артериальная гипертензия, НФП — нарушение функции почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность, *E. coli* — кишечная палочка.

и 1 девочка). Сравнение группы пациентов с НФП и популяционным контролем подтвердило полученные ассоциации (см. табл. 3). Сравнение группы без нарушения функции почек и группы с НФП на фоне пиелонефрита еще раз продемонстрировало существующую ассоциацию между генотипом A2A2 гена *IL1RN*VNTR* (OR = 5,67; 95%CI 1,76–18,67; $\chi^2 = 11,76$; p = 0,003) и аллелем A2 гена *IL1RN*VNTR* (OR = 4,31; 95% CI 1,93–9,67; $\chi^2 = 16,6$; p = 0,001) и неблагоприятным течением заболевания (см. табл. 5).

Сравнение группы пациентов, страдающих ХПН на фоне пиелонефрита, с общей выборкой больных и с группой сравнения позволило установить ассоциацию генотипа A1A2 гена *IL1RN*VNTR* с неблагоприятным исходом в ХПН: OR = 31,00 (95% CI 3,14–749,7; $\chi^2 = 20,55$; p = 0,001) и OR = 22,94 (95% CI 2,42–541,4; $\chi^2 = 13,38$; p = 0,001), соответственно (см. табл. 5).

Изучение микробиологического пейзажа мочи больных с пиелонефритом показало, что *Escherichia coli* была обнаружена в моче 30% больных, *Klebsiella species* — у 14%, *Proteus spp.* — у 11%, другая флора — у 45%; отрицательный бактериологический посев зарегистрирован у 43% пациентов общей группы.

Показано, что аллель A2 полиморфизма *IL1B*+3953* реже наследуется детьми, у которых пиелонефрит вызван *E. coli* (OR = 0,40; 95% CI 0,15–0,99; $\chi^2 = 3,979$; p = 0,046), продемонстрирована ассоциация генотипа A2A2 полиморфизма *IL1RN*VNTR* с колонизацией *E. coli* на фоне пиелонефрита (OR = 13,71; 95% CI 2,37–102,8; $\chi^2 = 19,34$; p = 0,001) (см. табл. 5).

Генотип A2A2 (OR = 24,17; 95% CI 3,38–215,8; $\chi^2 = 24,30$; p = 0,001) и аллель A2 (OR = 2,96; 95% CI 1,17–7,46; $\chi^2 = 6,141$; p = 0,013) гена *IL1RN*VNTR* предрасполагают к повышенной частоте носительства *K. species* у пациентов с хроническим воспалением почек при сопоставлении с группой сравнения (см. табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Общетеоретический аспект в изучении генетических основ предрасположенности к распространенным инфекционным заболеваниям и патологии почек тесно пересекается с практическим, медицинским. Во-первых, эти исследования способствуют лучшему пониманию патогенеза инфекционных болезней, вызванных различной микрофлорой, что в свою очередь открывает новые перспективы в поиске высокоэффективных лекарственных препаратов для их лечения, действие которых направлено на ключевые звенья инфекционного процесса в почечной ткани и профилактику фибротических изменений. Во-вторых, определение «структуры» наследственной подверженности к инфекционным заболеваниям в терминах генетического полиморфизма, генотипического и аллельного набора у отдельного индивида может стать основой предиктивного молекулярного тестирования индивидуальной предрасположенности к отдельным инфекциям. Известно, что в становлении и стабилизации контактов между взаимодействующими в ходе реализации противоинфекционной защиты клетками макроорганизма важная роль принадлежит цитокин-рецепторной сети [8–12].

Исследователями НИИ клинической иммунологии опубликован ряд работ, посвященных анализу связи полиморфизмов генов цитокинов (*IL2*, *IL4*, *IL10*, *TNFA*) с предрасположенностью к таким инфекциям, как ВИЧ и вирусные гепатиты [16]. Показано, что ВИЧ и герпетическая инфекция ассоциированы с генотипом AA промоторного региона G-308A гена *TNFA* и генотипом AA промоторного региона +874A/T гена *IFNG* [10]. Установлена положительная ассоциация генотипа A2A2 (OR = 1,27) полиморфизма +3953A1/A2 гена *IL1B* с туберкулезом легких. При этом протективным эффектом обладал генотип A1A1 (OR = 0,79) полиморфизма +3953A1/A2 гена *IL1B*, что совпадает с полученными данными [10]. В проведенном нами исследовании выявлена ассоциация полиморфных маркеров генов иммунорегуляторных цитокинов с предрасположенностью к инфицированию основными видами возбудителей инфекционного процесса при ХП (*E. coli*). Показано, что повышенный риск колонизации *E. coli* при ХП имеют носители генотипа A2A2 полиморфизма *IL1RN*VNTR* (OR = 13,71; 95% CI 2,37–102,8; $\chi^2 = 19,34$; $p = 0,001$) (см. табл. 5).

В настоящее время уже предприняты попытки поиска генетических маркеров для прогноза течения ХП. Обнаружено неблагоприятное влияние полиморфизма C589T гена *IL4* на течение острого постстрептококкового гломерулонефрита и ассоциация генотипа AA промоторного региона G-308A гена *TNFA* со скоростью развития склеротических осложнений при пиелонефритах обструктивного генеза на небольшой выборке больных (24 ребенка с острым постстрептококковым гломерулонефритом, 36 детей с первичными и вторичными пиелонефритами) [15]. В нашем исследовании с нарушением функции почек был ассоциирован генотип A2A2 гена *IL1RN*VNTR*.

Полученные данные раскрывают новые иммуногенетические аспекты развития ХП и бактериального процесса. Результаты исследования полиморфных маркеров генов иммунорегуляторных цитокинов представляются важными для формирования новых знаний о генетически детерминированной предрасположенности или резистентности человека к развитию бактериальных

инфекций, вызванных грамотрицательной микрофлорой, позволяют глубже проникнуть в молекулярные механизмы инфекционной патологии и могут послужить основой не только для дальнейшего изучения этиопатогенеза патологических процессов, вызванных данной микрофлорой, но и открыть новые подходы к терапии.

Таким образом, с привлечением современных иммуногенетических методов исследования, охарактеризована распространенность ряда полиморфных маркеров генов семейства *IL1* (про- и противовоспалительных цитокинов) у пациентов с различными фенотипами хронического пиелонефрита, в т.ч. с развитием артериальной гипертензии и нарушением функции почек. Полученные результаты могут иметь прогностическую и клиническую значимость для данной категории больных, учитывая достаточно высокие показатели отношения шансов. Это диктует необходимость продолжения поиска, расширения числа наблюдений и проверки на выборках с другими моделями воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании проанализированы ассоциации двух локусов генов семейства *IL1* с различными комплексными фенотипами хронического пиелонефрита. Установлено, что аллель A2 и генотип A2A2 полиморфизма *IL1RN*VNTR* ассоциированы с хроническим пиелонефритом, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, вторичным пиелонефритом, нарушением функции почек, склонностью к инфицированию кишечной палочкой и клебсиеллой. Генотип A2A2 и аллель A2 гена *IL1RN*VNTR* ассоциированы с нарушением функции почек. Наиболее высокий риск развития ХПН обнаружен для генотипа A1A2. Идентифицированные ассоциации требуют дальнейшего подтверждения на выборках большего размера и разной этнической принадлежности.

Работа выполнена при поддержке гранта ФЦП: 16.740.11.0482 1.2.1 «Изучение эффектов генов-модификаторов иммунного ответа на различных моделях воспаления».

REFERENCES

- Kondrat'eva E.I., Puzyrev V.P., Nazarenko L.P., Rudko A.A., Jankina G.N., Loshkova E.V. *Voprosy detskoj dietologii — Problems of Pediatric Nutritiology*. 2008; 5: 11–16.
- Kondratieva E.I., Rudko A.A., Loshkova E.V., Puzyrev V.P., Jankina G.N. *Mol. Biol.* 2008; 1: 42–49.
- Kondratieva E.I., Tarasenko N., Puzyrev V. *Eur. J. Hum. Gen.* 2008; 2: 293.
- Tarasenko N.V. *Jakutskij medicinskij zhurnal — Yakut Medical Journal*. 2009; 2: 135–139.
- Cave M.C., Hurt R.T., Frazier T.H. *Nutr. Clin. Pract.* 2008; 23 (1): 16–34.
- Tilg H., Moschen A.R. *Mol. Med.* 2008; 3–4: 222–231.
- Kondrat'eva E.I., Jankina G.N., Loshkova E.V., Tarasenko N.V. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik — Kuban Science Medical Bulletin*. 2011; 6: 12–17.
- Chuprova A.V., Loskutova S.A., Trunov A.N., Pekareva N.A., Panteleeva E.Ju. *Pediatrija — Pediatrics. CONSILIUM MEDICUM*. 2008; 3: 23–27.
- Goncharova I.A., Frejdin M.B., Rudko A.A., Napalkova O.V., Kolokolova O.V., Ondar Je.A., Dunaeva L.E., Beloborodova E.V., Puzyrev V.P. *Vestnik VOGiS — Bulletin of VSGP*. 2006; 3: 540–552.
- Naslednikova I.O., Urazova O.I., Voronkova O.V. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2009; 2: 175–180.
- Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Kononkov V.I., Strel'cova E.I. *Meditsinskaya immunologiya — Medical immunology*. 2007; 2: 114–118.
- Kurganova E.V., Golovanova O.V., Shevchenko A.V., Rakova I.G., Strel'cova E.I., Ostanin A.A., Chernyh E.R., Kononkov V.I. *Tsitokiny i vospalenie — Cytotoxicants and inflammation*. 2007; 2: 40–45.
- Ondar Je.A. *Tuberkulez v Respublike Tyva: jepidemiologija, kliniko-social'nye osobennosti i geneticheskie osnovy podverzhennosti. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk* [Tuberculosis in the Republic of Tyva: epidemiology, clinic-social peculiarities and genetic underlying risk for susceptibility. Author's abstract]. Novosibirsk, 2007. 47 p.
- Petrosjan Je.K., Cygin A.N., Shestakov A.E. *Nefrologija — Nephrology*. 2006; 3: 48–54.
- Bataeva E.P. *Avtoref. ... dis. kand. med. nauk* [Author's abstract]. Moscow, 2012. 21 p.
- Konenkov V.I., Smol'nikova M.V. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002; 4: 449–451.
- Tarlow J.K., Blakemore I.F., Lennard A. et al. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable number of an 86-bp tandem repeat. *Hum. Genet.* 1993; 91: 403–404.
- Wilkinson R.J., Patel P., Llewelyn M. et al. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL1- β on tuberculosis. *J. Exp. Med.* 1999; 189 (12): 1863–1873.
- Patel R., Lim D.S., Reddy D. et al. Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000; 32 (12): 2369–2377.
- Bland J.M., Altman D.G. Statistics notes. The odds ratio. *BMJ*. 2000; 320 (7247): 1468.