

Г. Т. БАЛПАНОВА, А. А. ШОРТАНБАЕВ, А. С. ТАРАБАЕВА, Э. Ж. БИТАНОВА

(Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, г. Алматы)

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ

Аннотация

В обзоре показана роль полиморфных аллельных вариантов генов цитокинов в инфекционном процессе. В частности, представлены гены цитокинов и их варианты, определяющие характер течения и исходы хронических вирусных гепатитов, а также поствакцинальный иммунитет.

Ключевые слова: полиморфизм генов цитокинов, регуляция иммунного ответа, дисбаланс цитокинов, хронические вирусные гепатиты, поствакцинальный иммунитет.

Кілт сөздер: цитокиндер гендерінің полиморфизмі, иммундық жауаптың реттелуі, цитокиндердің тепе-теңдігінің бұзылуы, созылмалы вирустық гепатит, егуден кейінгі иммунитет.

Key words: polymorphism of genes of cytokines, regulation of immune response, imbalance of cytokines, chronic viral hepatitis, post vaccination immunity.

В результате расшифровки генома человека XXI век стал веком «всеобщей генетизации» человечества, и сейчас внимание большинства исследователей направлено на изучение полиморфизма множества генов, влияющих на различные процессы в организме человека, в том числе генов, вовлеченных в формирование воспаления и адаптивного иммунного ответа [1-5].

В воспалительный иммунный ответ непосредственным образом вовлекаются цитокины – медиаторы и регуляторы иммунного ответа. Они, как известно, обеспечивают не только межклеточную кооперацию, но также позитивную и негативную регуляцию иммунного ответа. Важность регуляции иммунного ответа определяется способностью цитокинов поддерживать пролиферацию и дифференцировку активированных иммунокомпетентных клеток различных субпопуляций и обеспечивать выполнение их функций.

Сейчас известно, что на развитие инфекционного процесса влияют не только свойства возбудителя (вирулентность, контагиозность, лекарственная устойчивость и т.д.), но и индивидуальные особенности макроорганизма-хозяина (прежде всего способность давать адекватный иммунный ответ), которые являются отражением его генетической структуры. При этом существенный вклад в развитие инфекционных заболеваний вносят полиморфизмы генов цитокинов, которые влияют на уровень конечных продуктов иммунного ответа и тем самым могут

изменять процессы, регулируемые этими медиаторами [4-7]. В связи с этим многочисленные современные исследования направлены на выявление связи полиморфных аллельных вариантов генов цитокинов с инфекционными заболеваниями, особенностями их течения и осложнениями.

В данном обзоре рассмотрена значимость влияния полиморфизма генов цитокинов на течение и исходы инфекционных заболеваний на примере хронических вирусных гепатитов – одной из актуальных медико-социальных проблем сегодняшнего времени. Из 7 миллиардов всего населения мира более 2 миллиардов имеют маркеры вируса гепатита В и около 200 миллионов человек – маркеры вируса гепатита С. При этом ежегодно умирают от цирроза и рака печени 25–40% лиц, страдающих хроническим гепатитом В и 20% лиц, страдающих хроническим гепатитом С [8-10].

При взаимодействии HCV и HBV-инфекций с иммунной системой активируются как адаптивные гуморальные реакции с образованием вирусспецифических антител, так и Т-клеточные реакции с участием цитокинов. При этом ведущим фактором развития хронических вирусных гепатитов В и С является недостаточная продукция цитокинов и/или снижение чувствительности к ним вирусов и клеток организма, который, возможно, обусловлен влиянием аллельных вариантов полиморфизма генов цитокинов [11, 12].

В развивающемся очаге воспалительного ответа при вирусных гепатитах главным образом скапливаются макрофаги и Т-лимфоциты, которые синтезируют множество провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, IFN- γ , TNF- α и другие [13]. Различные ксенобиотики вызывают дополнительную активацию печеночной ткани, что, в свою очередь может привести к запуску всего каскада воспалительной реакции. Это сопровождается дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов и нарушением межклеточных взаимодействий и экспрессии генов цитокинов на иммунных клетках.

Каждый ген цитокина и его рецептора имеет до 20 аллельных вариантов, которые отличаются в основном влиянием на конечный уровень продукции цитокина. Различные сочетания аллельных вариантов генов цитокинов могут сформировать как их сбалансированную продукцию, свойственную двум основным группам регуляторных лимфоцитов – Тх1 и Тх2, так и не сбалансированную [12, 13]. При этом индивидуальный ансамбль аллельных вариантов генов цитокинов может отчасти определять характер воспалительного процесса, его течение и исходы [11, 14, 15].

При острых и саморазрешающихся вирусных гепатитах (в отличие от хронически протекающего вирусного гепатита) чаще всего Т-лимфоцитарный ответ ярко выражен и носит высокоспецифичный характер с преобладанием провоспалительного типа Тх1-ответа. При вирусной персистенции и хронизации процесса отмечается дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием последних, синтезируемых Тх2. Недостаточная продукция Тх1 цитокинов является одним из механизмов нарушения адекватного иммунного реагирования при хронических вирусных гепатитах. При этом цитокиновый дисбаланс не имеет однонаправленного характера, и его роль различна в разные фазы патологического процесса [6, 11, 16, 17].

По данным исследователей на особенности течения хронических вирусных гепатитов и развитие осложнений в виде цирроза и рака печени влияют различные иммуногенетические факторы, в числе которых кроме традиционных генов иммунного ответа, HLA-генов, и полиморфизма генов цитокинов [18-23].

Например, было показано, что генотип СТ полиморфного маркера С-(590)Т гена ИЛ-4, ассоциированный с циррозом печени, является маркером более тяжелого течения ХВГ, в то время как аллель А полиморфного маркера G(-308)А гена TNF, ассоциирован со слабым фиброзом и обуславливает благоприятное течение заболевания [2, 17, 24]. В то же время японские ученые

выявили влияние аллелей гена TNF- α (полиморфизм-238 и -308) на активность хронического вирусного гепатита С [25].

Как видно на примере хронических вирусных гепатитов, выраженность дисфункции определенных иммунокомпетентных клеток может быть неоднозначной, так как аллельные варианты полиморфизма генов цитокинов могут по-разному влиять на конечную продукцию различного характера цитокинов (монокинов или лимфокинов) в зависимости от течения заболевания, его осложнений.

Кроме того, по литературным данным, среди больных хроническими вирусными гепатитами В и С носители разных генотипов маркера G-(-308)A гена TNF отличались по уровню продукции ИЛ-4, ИЛ-12 и TNF- α . Самые высокие уровни ИЛ-4 и самые низкие уровни ИЛ-12 отмечались у носителей гетерозиготного генотипа GA. Уровень TNF- α имел тенденцию к снижению в направлении от гомозигот GG к гомозиготам AA, у гетерозигот GA отмечались противоречивые уровни TNF- α [26].

Это, возможно, объясняется тем, что у представителей различных популяций, на ассоциацию аллеля А с уровнем прдукции белка влияет характер сцепления этого полиморфизма с близлежащими участками генома. То есть, близкая к HLA-DR локализация гена TNF отразилась на разном характере его влияния на синтез TNF- α : низкий уровень – при сцеплении гомозиготного генотипа AA гена TNF с HLA-DR2 и высокий уровень – при сцеплении гомозиготного генотипа GG гена TNF с HLA-DR3 [26].

Также исследователями проводился анализ влияния полиморфизма генов цитокинов на интерферонотерапию при хронических вирусных гепатитах. Так, стойкий ответ на интерферонотерапию был ассоциирован с генотипом -1082GG и гаплотипом GCC ИЛ-10 [27-29]. Кроме того, были выявлены гены резистентности к развитию хронического вирусного гепатита, ассоциированные с генотипом С/С полиморфного региона гена ИЛ-10 в участке С-592А [17, 30].

Известно, что одним из эффективных способов профилактики широко распространенного вирусного гепатита В и его осложнений в настоящее время является вакцинация. Это подтверждается и тем, что HBsAg-специфические лимфоциты памяти циркулируют в периферической крови вакцинированных людей, даже если у них к тому времени уже не обнаруживаются специфические антитела [31].

Выраженности иммунного ответа на вакцинацию, как показывают исследования, могут способствовать не только традиционные иммуногенетические факторы, как HLA-гены, но также и не-HLA полиморфизм генов-регуляторов иммунного ответа. Полиморфизмы генов цитокинов и цитокиновых рецепторов могут быть существенными факторами, способствующими отвечаемости на вакцинацию. О возможной иммуногенетической компоненте поствакцинального иммунитета говорят данные некоторых исследований [32, 33].

Это показывает, что полиморфизм генов иммунного реагирования – генов цитокинов могут быть функционально важными компонентами в регуляции иммунного ответа при вакцинации. Изучение ассоциаций полиморфизма генов цитокинов с уровнем иммунного ответа на вакцинацию может дать ключевую информацию о функциях и молекулярной роли генов цитокинов в пост-вакцинальном иммунитете.

Таким образом, тяжелые осложнения и последствия инфекционных заболеваний обуславливают необходимость углубления фундаментальных исследований, касающихся изучения генотипических взаимоотношений в системе «микро- и макроорганизм». Гены цитокины являются важными регуляторами иммунного ответа не только при инфекционном процессе, но и

при вакцинации. Кроме того, они представляют интерес для детального изучения влияния гаплотипов и гетерозиготности по локусам генов цитокинов на течение заболевания и на поствакцинальный иммунитет.

Выявление «генов-кандидатов» инфекционных заболеваний, их течения и осложнений, в особенности в соответствии с популяционными различиями, может стать основой предиктивного молекулярного прогнозирования индивидуальной предрасположенности к отдельным инфекциям.

Кроме того, дальнейшие популяционные исследования влияния полиморфизмов генов цитокинов (возможно, в комплексе с HLA-генами) на уровень поствакцинального иммунитета позволят осуществлять персонифицированный подход к вакцинопрофилактике, а результаты исследований влияния полиморфизма генов цитокинов на интерферонотерапию хронических вирусных гепатитов позволят персонифицировать тактику лечения препаратами интерферонов при данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1 Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В. С. Баранова. – СПб.: Н-Л, 2009. – 528 с.

2 Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. и др. Геномные основы подверженности к инфекционным заболеваниям // Вестник ВОГиС. – 2006. – № 3. – С. 540-552.

3 Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма и генов цитокинов человека и их рецепторов // Мед. иммунол. – 2010. – № 1-2. – С. 11-28.

4 Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. – Томск: Печатная мануфактура, 2007. – 320 с.

5 Frodsham A.J, Hill A.V. Genetics of infectious disease // Hum. Mol. Genet. – 2004. – Vol. 13(2). – P. 187-194.

6 Сенников С.В., Силков А.Н., Козлов В.А. Аллельные варианты и изоформы цитокинов в диагностике и патогенезе иммунопатологических состояний // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 243-250.

7 Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 1. – С. 3-10.

8 Afdhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review // U. Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99(6). – P. 1160-1174.

9 Conjeevaram H.S., Lok AS. Management of chronic hepatitis B // J. Hepatol. – 2003. – 8(1). – P. 90-103.

10 Lok A.S. Outcomes of HBV infection // N. Engl. J. Med. – 2002. – 346. – P. 1682-1683.

11 Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Кожевников В.С. и др. Субпопуляции лимфоцитов и уровень провоспалительных цитокинов в крови больных вирусным гепатитом С и сочетанным вариантом С+В // Журн. микробиол. – 2002. – № 1. – С. 42-48.

- 12 Hunter C.A., Reiner S.L. Cytokines and T cells in host defense // *Curr. Opin. Immunol.* – 2000. – N 12. – P. 413-418.
- 13 Козлов В.К. Цитокиноterapia: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность. Руководство для врачей. – СПб.: Альтер Эго, 2010. – 148 с.
- 14 Кетлинский, С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // *Иммунология.* – 2002. – № 2. – С. 77-79.
- 15 Наследникова И.О., Уразова О.И., Воронкова О.В. и др. Иммунопатогенез бактериальных и вирусных инфекций: роль полиморфизма генов цитокинов // *Аллергология и иммунология.* – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 294.
- 16 Баранов А.В., Малеев В.В. Динамика провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных хроническим гепатитом С // *Инфекционные болезни.* – 2007. – № 5(2). – С. 5-7.
- 17 Рязанцева Н.В., Наследникова И.О., Коненков В.И. и др. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-4 и ИЛ-10 как один из возможных механизмов, способствующих хронизации вирусных гепатитов // *Иммунология.* – 2007. – № 2. – С. 68-72.
- 18 Ахминеева А. Х. Фенотип HLA и особенности клинического течения хронических вирусных гепатитов: Автореф. дисс. – Астрахань, 2008. – 28 с.
- 19 Joshita S., Umemura T., Katsuyama Y. et al. Association of IL28B polymorphism with development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection // *Human Immunol.* – 2012. – Vol. 73(3). – P. 298-300.
- 20 Jung S.W., Park N.H., Shin J.W. et al. Polymorphisms of DNA repair genes in Korean hepatocellular carcinoma patients with chronic hepatitis B: Possible implications on survival // *J. of Hepatol.* – 2012. – V. 57(3). – P. 621-627.
- 21 Harris R.A., Chen G., Lin W.Y. Spontaneous clearance of high-titer serum HBV DNA and risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population // *Cancer Causes Control.* – 2003. – V. 14(10). – P. 995-1000.
- 22 Hong X., Yu R.B., Sun N.X. et al. Human leukocyte antigen class II DQB1*0301, DRB1*1101 alleles and spontaneous clearance of hepatitis C virus infection: a metaanalysis // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – V. 11(46). – P. 7302-7307.
- 23 Singh R., Kaul R., Kaul A. Comparative review of HLA associations with hepatitis B and C viral infections across global populations // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13(12). – P. 1770-1787.
- 24 Gordon M.A., Oppenheim E., Camp N.J. et al. Primary biliary cirrhosis shows association with genetic polymorphism of tumour necrosis factor alpha promoter region // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 31. – P. 242-247.
- 25 Tokushige K., Tsuchiya N., Hasegawa K. et al. Influence of INF gene polymorphism and HLA-DRB1 haplotype in Japanese patients with chronic liver disease caused by HCV // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – V. 98(1). – P. 160-166.

26 Гончарова И.А., Белобородова Е.В., Фрейдин М.Б. и др. Ассоциация полиморфных маркеров генов иммунной системы с количественными признаками, патогенетически значимыми для хронического вирусного гепатита // Молекул. биол. – 2008. – № 2. – С. 242-246.

27 Козина А.Н., Абрамов Д.Д., Климова Е.А. и др. Возможности персонифицированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28 // Леч. врач. – 2011. – № 10/11. – С. 12-21.

28 Ge D., Fellay J., Thompson A. J. et al. Genetic variation in IL28 B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. – 2009. – Vol. 461(7262). – P. 399-401.

29 Stattermayer A. F., Stauber R., Hofer H. et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naive patients with chronic hepatitis C // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – № 9(4). – P. 344-350.

30 Авдошина В.В., Коненков В.И. Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты. – Новосибирск, 2004. – С. 38-49.

31 Banatvala J.E., Van Damm P., Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory // Vaccine. – 2001. – Vol. 19. – P. 887-885.

32 Chen J., Zhenglun L., Fengmin L. et al. Toll-like receptors and cytokines/cytokine receptors polymorphisms associate with non-response to hepatitis B vaccine // Vaccine. – 2011. – Vol. 29(4). – P. 706-711.

33 Wang C., Tang J., Song W. et al. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination // Hepatology. – 2004. – Vol. 39(4). – P. 978-988.

REFERENCES

- 1 Baranov V.S. S-Pb.: N-L, 2009, 528 (in Russ.).
- 2 Goncharova I.A., Frejdin M.B., Rudko A.A. Vestnik VOGiS, **2006**, 3, 540-552 (in Russ.).
- 3 Konenkov V.I., Smol'nikova M.V. Med. immunol., **2010**, 1-2, 11-28 (in Russ.).
- 4 Puzyrev V.P., Frejdin M.B., Kucher A.N. Tomsk: Pechatnaja manufaktura, **2007**, 320 (in Russ.).
- 5 Frodsham A.J., Hill A.V. Hum. Mol.Genet., **2004**, 13(2), P.187-194.
- 6 Sennikov S.V., Silkov A.N., Kozlov V.A. Immunologija, **2002**, 4, 243-250 (in Russ.).
- 7 Simbircev A.S., Gromova A.Ju. Citokiny i vospalenie, **2005**, 1, 3-10 (in Russ.).
- 8 Afdhal N.H. U. Am. J. Gastroenterol., **2004**, 99(6), 1160-1174.
- 9 Conjeevaram H.S., Lok A.S. J. Hepatol., **2003**, 8(1), 90-103.
- 10 Lok A.S. N. Engl. J. Med., **2002**, 346, 1682-1683.
- 11 Kuramshin D.H., Tolokonskaja N.P., Kozhevnikov V.S. Zhurn. mikrobiol., 2002, 1, 42-48 (in Russ.).
- 12 Hunter C.A., Reiner S.L. Curr. Opin. Immunol., **2000**, 12, 413-418.
- 13 Kozlov V.K. S-Pb.: Al'ter Jego, **2010**, 148 (in Russ.).
- 14 Ketlinskij, S.A. Immunologija, **2002**, 2, 77-79 (in Russ.).
- 15 Naslednikova I.O., Urazova O.I., Voronkova O.V. Allergologija i immunologija, **2008**, 9(3), 294 (in Russ.).
- 16 Baranov A.V., Maleev V.V. Infekcionnye bolezni, **2007**, 5(2), 5-7 (in Russ.).
- 17 Rjazanceva N.V., Naslednikova I.O., Konenkov V.I. Immunologija, **2007**, 2, 68-72 (in Russ.).
- 18 Ahmineeva A. H. Avtoref. diss. Astrahan', **2008**, 28 (in Russ.).
- 19 Joshita S., Umemura T., Katsuyama Y. Human Immunol., **2012**, 73(3), 298-300.
- 20 Jung S.W., Park N.H., Shin J.W. J.of Hepatol., **2012**, 57(3), 621-627.

- 21 Harris R.A, Chen G., Lin W.Y. Cancer Causes Control., **2003**, 14(10), 995-1000.
- 22 Hong X., Yu R.B., Sun N.X. World J. Gastroenterol., **2005**, 11(46), 7302-7307.
- 23 Singh R., Kaul R., Kaul A. World J. Gastroenterol., **2007**, 13(12), 1770-1787.
- 24 Gordon M.A., Oppenheim E., Camp N.J. J. Hepatol., **1999**, 31, 242-247.
- 25 Tokushige K., Tsuchiya N., Hasegawa K. Am. J. Gastroenterol., **2003**, 98(1), 160-166.
- 26 Goncharova I.A., Beloborodova E.V., Frejdin M.B. Molekul. biol., **2008**, 2, 242-246 (in Russ.).
- 27 Kozina A.N., Abramov D.D., Klimova E.A. Lech. Vrach, **2011**, 10/11, 12-21 (in Russ.).
- 28 Ge D., Fellay J., Thompson A. J. Nature, **2009**, 461 (7262), 399-401.
- 29 Stattermayer A. F., Stauber R., Hofer H. Clin. Gastroenterol. Hepatol., **2011**, 9(4), 344-350.
- 30 Avdoshina V.V., Konenkov V.I. Novosibirsk, **2004**, 38-49 (in Russ.).
- 31 Banatvala J.E., Van Damm P., Oehen S. Vaccine, **2001**, 19, 887-885.
- 32 Chen J., Zhenglun L., Fengmin L. Vaccine, **2011**, 29 (4), 706-711.
- 33 Wang C., Tang J., Song W. Hepatology, **2004**, 39 (4), 978-988.

Резюме

Г. Т. Балпанова, А. А. Шортанбаев, А. С. Тарабаева, Э. Ж. Битанова

(С. Д. Аспендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті, Алматы қ.)

ЦИТОКИНДЕРДІҢ ГЕНДЕР ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ ИНФЕКЦИЯЛЫ ҮРДІСТЕРДЕГІ МАҢЫЗЫ

Шолу мақалада цитокиндердің полиморфты аллельдік варианттарының инфекциялы үрдістердегі маңызы көрсетілген. Негізі, созылмалы вирусты гепатиттердің ағымы мен нәтижелерін және егуден кейінгі иммунитетті анықтайтын цитокиндердің гендері мен варианттары көрсетілген.

Кілт сөздер: цитокиндер гендерінің полиморфизмі, иммундық жауаптың реттелуі, цитокиндердің тепе-теңдігінің бұзылуы, созылмалы вирустық гепатит, егуден кейінгі иммунитет.

Summary

G. T. Balpanova, A. A. Shortanbaev, A. S. Tarabaeva, E. J. Bitanova

(S. D. Asfendiyarov, Kazakh National Medical University, Almaty)

ROLE OF POLYMORPHISM OF CYTOKINES GENES

IN THE INFECTION PROCESS

The role of polymorphic alleles of cytokines in infectious process is shown in the survey. In particular, the cyto-kine genes and their variants that determine the course and outcome of chronic viral hepatitis were studied. Also, the state of post-vaccination is studied.

Keywords: polymorphism of genes of cytokines, regulation of immune response, imbalance of cytokines, chronic viral hepatitis, post vaccination immunity.

Поступила 4.03.2013г.