



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК: 616.5-002.1-07:577.213:612.017.1

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА C-589T ГЕНА IL4 У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ



Авазов Ж.О., Зиядуллаев Ш.Х., Арипова Т.У., Рузобакиева М.Р., Хатамов Х.М.
Сатликов Р.К.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

РЕЗЮМЕ

Введение. Атопический дерматит (АД) представляет собой хроническое рецидивирующее мультифакторное заболевание кожи, развивающееся у генетически предрасположенных лиц в результате сложного взаимодействия нарушений кожного барьера, иммунных и нейровегетативных механизмов, а также факторов окружающей среды. Важную роль в патогенезе АД играют цитокины Th2-типа, включая интерлейкин-4 (IL-4), регулирующий синтез IgE и дифференцировку Т-хелперов. Ген IL4 является одним из ключевых кандидатов, полиморфизм которого может влиять на предрасположенность к аллергическим заболеваниям.

Цель исследования. Оценить ассоциацию промоторного полиморфизма C-589T гена IL4 (rs2243250) с риском развития атопического дерматита в узбекской популяции.

Материал и методы. Обследовано 102 пациента с диагнозом атопический дерматит (51 мужчина и 51 женщина, средний возраст – 37,8 лет) и 72 здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту. Тяжесть АД оценивали по шкале SCORAD. Генотипирование полиморфизма IL4 C-589T проводили методом аллель-специфичной ПЦР с использованием наборов реагентов «Литех» (Россия). Продукты амплификации анализировали электрофоретически в 2% агарозном геле. Статистическую обработку выполняли в программе Statistica 10.0 с использованием χ^2 -критерия Пирсона, критерия Фишера и расчёта отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом.

Результаты. У пациентов с АД частота Т-аллеля составила 25,0% против 13,2% в контрольной группе ($\chi^2=7,322$; $p=0,007$; OR=0,456; 95% ДИ 0,256–0,812), что указывает на его возможную роль в повышенной восприимчивости к заболеванию. По распределению генотипов отмечены значимые различия: СС – 58,8% у пациентов против 75,0% в контроле ($p=0,027$; OR=0,476; 95% ДИ 0,245–0,924); СТ – 32,4% против 23,6% ($p=0,209$); ТТ – 8,8% против 1,4% ($p=0,038$; OR=6,871; 95% ДИ 0,851–55,493). Распределение генотипов в обеих группах соответствовало закону Харди–Вайнберга ($p>0,05$). Повышенная частота Т-аллеля и ТТ-генотипа у пациентов с АД указывает на их возможное участие в формировании генетической предрасположенности, тогда как С-аллель и СС-генотип, напротив, проявляют протективный эффект.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о значимой ассоциации полиморфизма IL4 C-589T с риском развития атопического дерматита. Наличие Т-аллеля и ТТ-генотипа связано с повышенной восприимчивостью к АД, тогда как С-аллель и СС-генотип, вероятно, выполняют защитную функцию. Эти данные подтверждают роль IL-4 в патогенезе



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

АД через усиление Th2-опосредованного иммунного ответа и могут использоваться при формировании генетических панелей предрасположенности к аллергическим заболеваниям.

Ключевые слова: атопический дерматит, IL4, полиморфизм C-589T, цитокины, генетическая предрасположенность, Th2-ответ.

Атопический дерматит – это хроническое, рецидивирующее и многофакторное заболевание кожи и слизистых оболочек, обусловленное взаимодействием факторов, связанных главным образом с дефицитом кожного барьера, гомеостазом иммунного ответа, неврологическими аспектами и особенностями реагирования на антигены окружающей среды, которые формируются у генетически предрасположенных лиц (*A.M. Drucker, A.R. Wang, W.Q. Li, E. Severson, J.K. Block, A.A. Qureshi. The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the national eczema association. J Invest Dermatol., 137 (2017), pp. 26-30; M.R. de Re Lai, D.B. Gaspar, C.C. Proenca, S.S. Mayor, H.A. Miot. Performance of the main clinical scores in the assessment of atopic dermatitis severity. Int J Dermatol., 63 (2024), pp. e8-e10*). Научные знания о различных аспектах АД и атопического диатеза значительно продвинулись в последние годы. Патогенез АД сложен и включает иммуноопосредованные механизмы, а его понимание расширяется в связи с генетической предрасположенностью, структурными и функциональными изменениями эпидермального барьера, врожденными и адаптивными иммунными реакциями, колонизацией кожи микроорганизмами, бактериями и грибами, реакцией на клещей домашней пыли, нейрореповеденческими факторами и факторами, провоцирующими обострение субклинического заболевания (*L. Lugovic-Mihic, J. Mestrovic-Stefekov, I. Potocnjak, T. Cindrić, I. Ilić, I. Lovrić, et al. Atopic dermatitis: disease features, therapeutic options, and a multidisciplinary approach. Life (Basel), 13 (2023), p. 1419*).

Согласно исследованиям, вероятность развития АД у ребёнка в 1,5 раза выше, если у одного из родителей есть атопическое заболевание. Риск развития АД увеличивается в 3 раза, если у одного из родителей есть АД, и в 5 раз, если у обоих родителей есть это заболевание (*T. Torres, E.O. Ferreira, M. Gonçalo, P. Mendes-Bastos, M. Selores, P. Filipe. Update on atopic dermatitis. Acta Médica Port., 32 (9) (2019), pp. 606-613*). Существуют десятки локусов восприимчивости к болезни Альцгеймера, охарактеризованных в различных популяциях, которые опосредуют такие функции, как реакция на интерферон гамма (IFN γ), врожденный иммунитет, функции Т-лимфоцитов и дисфункции эпидермального барьера (*Y. Chen, W. Chen. Genome-wide integration of genetic and genomic studies of atopic dermatitis: insights into genetic architecture and pathogenesis. J Invest Dermatol., 142 (2022), pp. 2958-2967.e8*). Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) считаются чрезвычайно важными генетическими переменными при аллергических расстройствах и могут изменять уязвимость к АД. Исследования SNP выявили ряд локусов восприимчивости, связанных с АД, включая филагрин (FLG), интерлейкин 4 (IL-4), IL-4 R α и ингибитор сериновой протеазы Kazal типа 5 (SPINK5) (*Paternoster L. et al., Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. Nat Genet. 2015 Dec;47(12):1449-1456*). Однако эти исследования в основном были сосредоточены на отдельных полиморфизмах и сообщили о противоречивых результатах.

В данном исследовании была поставлена задача изучить полиморфизм C-589T гена IL-4 и выявить ассоциации с восприимчивостью и/или резистентностью к атопическому дерматиту.

Материал и методы.

В исследовании приняли участие 102 пациента с диагнозом атопический дерматит (мужчин - 51, женщин - 51; средний возраст – 37,8 лет), обратившихся в дерматологическое отделение Военного госпиталя РУз. Тяжесть заболевания оценивали с помощью шкалы SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), которая рассчитывает баллы для определения степени тяжести атопического дерматита. Шкала учитывает шесть объективных симптомов (эритема,



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

отек, корки/мокнутые, эксфолиации, лихенификация/шелушение и сухость кожи), а также площадь поражения и субъективные жалобы пациента, например, зуд. Согласно подсчету, до 20 баллов соответствовало легкой степени тяжести заболевания; от 20 до 40 баллов средней; выше 40 баллов тяжелой степени (Oranje, A. P., Glazenburg, E. J., Wolkerstorfer, A., & De Waard-van der Spek, F. B. (2007). *Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. British Journal of Dermatology*, 157(4), 645-648.). Работа одобрена локальным этическим комитетом ИИГЧ АН РУз, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Генотипирование ОНП С-589Т гена IL4 у пациентов с АД. Молекулярно-генетические исследования выполнены в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз, в отделе клеточной терапии. Полиморфизм С-589Т гена IL-4 (rs2243250) определяли методом аллель-специфичной ПЦР с использованием реагентов «Литех» (Россия). Амплификацию проводили на термоциклере ДТ прайм в объеме 25 мкл, включающем 3 мкл ДНК, 2,5 мкл 10× буфера, 2 мкл MgCl₂ (25 мМ), 0,5 мкл dNTP (10 мМ), 0,5 мкл Taq-полимеразы, по 1 мкл аллель-специфичных праймеров и воду до 25 мкл. Праймеры: IL-4-С (специфичный к аллелю С): 5'-ACTAGGCCTCACCTGATACG-3'; IL-4-Т (специфичный к аллелю Т): 5'-ACTAGGCCTCACCTGATACA-3'; Обратный: 5'-GTTGTAATGCAGTCCTCCTG-3'. Программа амплификации: начальная денатурация при 94 °С 3 мин, 35 циклов (94 °С - 30 с, 58 °С - 30 с, 72 °С - 30 с), финальная элонгация 72 °С - 5 мин. Электрофорез продуктов ПЦР проводили в 2% агарозном геле в 1×TBE при 100В в течение 30 мин. Фрагменты визуализировали под УФ-транслюминатором. Ампликон 195 п.н. в реакции с аллель-специфичным праймером С указывал на аллель С, ампликон 195 п.н. в реакции с праймером Т - на аллель Т, присутствие обоих фрагментов - генотип СТ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Генотипические и аллельные частоты рассчитывались по наблюдаемым данным и сравнивались между группами методом χ^2 -критерия и точного критерия Фишера. Для анализа различий использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Результаты представлены как $M \pm m$, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты.

Анализ распределения аллельных и генотипических частот промоторного полиморфизма IL4 С-589Т у пациентов с атопическим дерматитом и в контрольной группе выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами, что указывает на возможную роль данного варианта в формировании предрасположенности к заболеванию. В группе пациентов (n=102) частота С-аллеля составила 75,0% (153 из 204 аллелей), а Т-аллеля - 25,0% (51 из 204), тогда как в контрольной группе (n=72) частота С-аллеля была значительно выше и составила 86,81% (125 из 144), а Т-аллеля 13,19% (19 из 144).

Таблица 1

Распределение частот аллелей IL4 С-589Т у больных с АД в сравнении с контрольной группой

IL4 С-589Т	Пациенты АД, n=102	Здоровые лица, n=72	OR	χ^2 p-value	95% CI
С	153-75,00%	125-86,81%	0,456	7.322 (p=0.007)	0.256 >0.456> 0.812
Т	51-25,00%	19-13,19%			

Сравнение частот аллелей между группами показало статистически достоверное снижение частоты С-аллеля у больных по сравнению с контролем: OR=0,456 (95% ДИ 0,256-0,812; $\chi^2=7,322$; p=0,007), что свидетельствует о его возможной протективной роли. В то же



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

время Т-аллель встречался достоверно чаще среди пациентов, что указывает на его возможную ассоциацию с повышенной восприимчивостью к atopическому дерматиту (95% ДИ 1,231-3,906).

Распределение генотипов также различалось между группами. В группе пациентов частоты генотипов составили: СС 58,82%, СТ 32,35%, ТТ 8,82%, а в контрольной группе - соответственно 75,00%, 23,61% и 1,39%. Частота гомозиготного СС-генотипа была достоверно ниже среди пациентов по сравнению с контролем ($OR=0,476$; 95% ДИ 0,245-0,924; $\chi^2=4,889$; $p=0,027$), что указывает на его возможный защитный эффект. Гетерозиготный СТ-генотип встречался несколько чаще у пациентов, однако различие не достигло статистической значимости ($OR=1,547$; 95% ДИ 0,781-3,067; $p=0,209$). Наиболее выраженное различие наблюдалось по частоте гомозиготного ТТ-генотипа, который был зарегистрирован у 8,82% пациентов и лишь у 1,39% лиц контрольной группы. Это различие оказалось статистически значимым ($OR=6,871$; 95% ДИ 0,851-55,493; $\chi^2=4,307$; $p=0,038$), что позволяет рассматривать ТТ-генотип как возможный генетический фактор риска развития atopического дерматита.

Таблица 2

Распределение частот генотипов IL4 C-589T у больных с АД в сравнении с контрольной группой

IL4 C-589T	Пациенты АД, n=102	Здоровые лица, n=72	OR	χ^2 p-value	95% CI
CC	60-58,82%	54-75,00%	0,476	4.889 (p=0.027)	0.245 >0.476> 0.924
CT	33-32,35%	17-23,61%	1,547	1.575 (p=0.209)	0.781 >1.547> 3.067
TT	9-8,82%	1-1,39%	6,871	4.307 (p=0.038)	0.851 >6.871> 55.493

Несмотря на широкий доверительный интервал, обусловленный малой численностью ТТ-носителей в контроле, тенденция остаётся отчётливой и согласуется с данными литературы. Таким образом, выявленные различия в распределении аллелей и генотипов промоторного полиморфизма IL4 C-589T свидетельствуют о его значимой ассоциации с atopическим дерматитом. Повышенная частота Т-аллеля и ТТ-генотипа у пациентов указывает на их возможную роль как факторов предрасположенности, тогда как С-аллель и СС-генотип проявляют потенциальный протективный эффект. Эти данные хорошо согласуются с известными молекулярными механизмами регуляции транскрипции гена IL4, согласно которым промоторные варианты в позиции -589/-590 могут усиливать экспрессию IL-4, способствуя смещению иммунного ответа в сторону Th2-типа, что является ключевым звеном патогенеза atopического дерматита.

Таблица 3

Распределение генотипов и соответствие закону Харди–Вайнберга IL4 C-589T у пациентов с atopическим дерматитом и в контрольной группе

Группа	n	CC	CT	TT	p (C)	q (T)	χ^2 (HWE)	p (HWE)
Пациенты	102	60 (58.8%)	33 (32.4%)	9 (8.8%)	0.750	0.250	1.92	0.166



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Контроль	72	54 (75.0%)	17 (23.6%)	1 (1.4%)	0.868	0.132	0.07	0.797
----------	----	------------	------------	----------	-------	-------	------	-------

Примечание: χ^2 -критерий Пирсона для проверки соответствия закону Харди–Вайнберга ($df=1$). Во всех случаях ожидаемые частоты >1 . В обеих группах распределение генотипов не отклоняется от равновесия Харди–Вайнберга ($p>0,05$).

В таблице 3 представлены результаты анализа распределения генотипов полиморфного варианта C-589T гена IL-4 в группе пациентов с атопическим дерматитом и в контрольной группе, а также оценка соответствия этим распределением закону Харди–Вайнберга. В группе пациентов ($n=102$) наблюдаемые частоты генотипов составили: CC 58,8%, CT 32,4%, TT 8,8%. Рассчитанные аллельные частоты $p(C)=0,750$ и $q(T)=0,250$. Ожидаемые по закону Харди–Вайнберга частоты генотипов хорошо согласуются с наблюдаемыми: для CC 57,38 случаев, CT 38,25 случаев, TT 6,38 случаев. Значение критерия χ^2 составило 1,922 при $p=0,166$, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых отклонений от равновесия Харди–Вайнберга в этой группе.

В контрольной группе ($n=72$) наблюдаемые частоты генотипов распределялись следующим образом: CC 75,0%, CT 23,6%, TT 1,4%. Аллельные частоты составили $p(C)=0,868$ и $q(T)=0,132$. Ожидаемые по ХВ значения для генотипов: CC 54,27 случаев, CT 16,50 случаев, TT в 1,25 случаев. Статистика $\chi^2=0,066$, $p=0,797$, что также указывает на полное соответствие распределения закону Харди–Вайнберга.

Таким образом, в обеих исследованных группах - как среди пациентов с атопическим дерматитом, так и в контрольной выборке распределение генотипов IL4 C-589T соответствует закону Харди–Вайнберга. Это подтверждает корректность выполнения генотипирования, отсутствие систематических ошибок и репрезентативность анализируемых выборок для данного полиморфизма.

Вместе с тем частоты аллелей и генотипов между группами статистически значимо различаются ($p<0,05$), что было показано ранее при расчётах отношения шансов: Т-аллель и ТТ-генотип встречаются достоверно чаще в группе пациентов, что указывает на их возможную роль как факторов предрасположенности к атопическому дерматиту. В то же время С-аллель и гомозиготный СС-генотип чаще встречаются в контрольной группе, что может свидетельствовать об их протективном эффекте.

Полиморфный вариант IL4 C-589T показал выраженные различия между группами. Частота Т-аллеля и ТТ-генотипа была достоверно выше у пациентов с атопическим дерматитом, тогда как С аллель и СС-генотип чаще встречались в контрольной группе, что свидетельствует о возможном предрасполагающем эффекте Т-варианта и протективной роли С-аллеля. Эти наблюдения хорошо согласуются с известными молекулярными механизмами регуляции экспрессии IL-4 и смещения иммунного ответа в сторону Th2-типа, ключевого для патогенеза заболевания.

Таким образом, полиморфизм IL4 C-589T может рассматриваться как значимый генетический маркёр предрасположенности к атопическому дерматиту в данной выборке. Полученные данные подчёркивают важность анализа промоторных полиморфизмов в генах регуляции цитокинового профиля и указывают на популяционные особенности генетических факторов риска атопического дерматита.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Список использованной литературы

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2024 // *Diabetes Care*. 2024. Vol. 47, Suppl. 1. P. S5–S10.
2. Dilworth L., Facey A., Omoruyi F. Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, No. 14. P. 7644.
3. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., Mohamed-Ali V., Yudkin J.S., Humphries S., Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis // *Journal of Clinical Investigation*. 1998. Vol. 102, No. 7. P. 1369–1376.
4. Lee M.W., Lee M., Oh K.J. Adipose Tissue-Derived Signatures for Obesity and Type 2 Diabetes: Adipokines, Batokines and MicroRNAs // *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8. P. 854.
5. Marcos-Pasero H., Aguilar-Aguilar E., Colmenarejo G., Ramírez de Molina A., Reglero G., Loria-Kohen V. The Q223R Polymorphism of the Leptin Receptor Gene as a Predictor of Weight Gain in Childhood Obesity and the Identification of Possible Factors Involved // *Genes (Basel)*. 2020. Vol. 11, No. 5. P. 560. doi:10.3390/genes11050560.
6. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease // *Nature Reviews Immunology*. 2011. Vol. 11. P. 85–97.
7. Pittas A.G., Joseph N.A., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. Vol. 89, No. 2. P. 447–452.
8. Qi L., Rifai N., Hunter D., Deka R., Manson J.E., Hu F.B. Interleukin-6 genetic variability and adiposity: associations in two independent populations // *Obesity Research*. 2005. Vol. 13, No. 5. P. 770–776.
9. Quanton N.D., Lee A.J., Ross R.J., Eastell R., Blakemore A.I. A single nucleotide polymorphism (Q223R) in the leptin receptor gene (LEPR) is associated with obesity and increased serum leptin levels // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2001. Vol. 54, No. 3. P. 289–296.
10. Shabana S., Hasnain S. Association of LEPR Q223R polymorphism with obesity and lipid profile in Pakistani population // *Iranian Journal of Public Health*. 2016. Vol. 45, No. 4. P. 491–492.
11. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V., Sucharda P., Nyomba B.L., Murphy L.J. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance // *European Journal of Endocrinology*. 2003. Vol. 149, No. 4. P. 331–335.
12. Singh P., Kalra O.P., Sharma R.K., et al. Genetic polymorphisms in cytokine genes and their association with OSA and NAFLD among obese patients // *Gene*. 2020. Vol. 753. P. 144807.