

УДК 616.72+616-092+616.98:575]

**В.А. Гридасов**

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

**СВЯЗЬ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМАМИ RS1143627 ГЕНА IL-1 $\beta$  И РАЗВИТИЕМ ИЕРСИНИОЗНОГО АРТРИТА**

Иерсиниоз является инфекционным заболеванием, вызываемым патогенными для человека бактериями *Yersinia*, и относится к наиболее распространенным острым кишечным заболеваниям. По данным Всемирной организации здравоохранения распространенность иерсиниоза составляет в среднем в год 1,63 на 100 тыс. населения [1].

Для иерсиниозной инфекции характерно отсутствие определенных и четких признаков начала заболевания, что приводит к трудностям в диагностике и отсроченному назначению специфического этиотропного лечения, тем самым, способствуя увеличению риска полиорганных поражений, развитию осложнений и хронизации [2]. Клиническая картина иерсиниозной инфекции имеет множество вариантов, как локализованных, так и генерализованных, а также вторично-очаговых – с общими проявлениями и поражением различных органов и систем. В структуре вторично-очаговых форм важное место занимает воспалительный процесс костно-суставной локализации в виде иерсиниозного артрита (ИА), который может длиться годами, прогрессируя вплоть до утраты трудоспособности [1, 3].

В патогенетическом портрете иерсинии важное значение имеют так называемые «факторы первичной альтерации» – липополисахариды, индуцирующие гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, которые являются ведущими медиаторами воспаления, контролирующими его на всех этапах, начиная с внедрения микроорганизмов и заканчивая костно-хрящевой деструкцией до развития анкилозов [4, 5]. Обнаружена прямая связь между накоплением цитокинов и степенью дегенеративно-деструктивных поражений кости [1]. Особого внимания заслуживает интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ) и полиморфизмы генов, кодирующих его [5]. IL-1 $\beta$  индуцирует продукцию матриксных металлопротеиназ, тормозит синтез их ингибиторов, повышает продукцию RANKL и функциональную активность остеокластов, а также тормозит миграцию остеобластов [5].

Ген IL-1 $\beta$  расположен на 2-й хромосоме (2q13-21) и имеет множество полиморфизмов, наиболее изученным из которых является полиморфизм в позиции -31 (rs1143627), расположенный в пределах ТАТА-бокс промоторного региона гена IL1 $\beta$ , который обусловлен заменой нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) [6]. Данный полиморфизм является функциональным, т.е. кодирует повышенную продукцию интерлейкина-1 с последующей активацией всего цитокинового каскада. При этом функционально неблагоприятный аллель Т ассоциируется с более высокой продукцией провоспалительного цитокина, способствующей повышению восприимчивости к инфекционным агентам и развитию мультифакториальных заболеваний [6, 7]. Исследования rs1143627 в клинко-патогенетическом аспекте изучения брюшного тифа показали, что генотип С/С полиморфизма rs1143627 гена IL-1 $\beta$  вносит определенный вклад в формирование генетической структуры предрасположенности к восприимчивости организма бактерии *S. typhi*. Риск восприимчивости организма к патогену при носительстве данного генотипа значительно увеличивается – более, чем в 2,5 раза ( $\chi^2 = 4,3$ ;  $p = 0,04$ ; CI 95% 1,037-7,359) [7]. Группы исследователей из стран Азии изучают связь полиморфизмов IL-1 $\beta$  и клинко-патогенетическими особенностями течения различных форм туберкулеза: SNP IL-1 $\beta$ -31Т>С связан с восприимчивостью к туберкулезу, и люди с восприимчивым аллелем Т с большей вероятностью подвержены внелегочному туберкулезу [8]. Также выявлена связь между генотипами IL-1 $\beta$ -31Т>С и развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК): rs1143627 ТТ и rs16944 СС чаще встречались у пациентов с ГЦК по сравнению с пациентами без опухолей печени (48% против 33%,  $p = 0,018$  и 47% против 31%,  $p = 0,001$  соответственно) и являлся фактором риска развития ГЦК (ОШ = 1,55 [95% ДИ 1,04-2,32]  $p = 0,031$ ) [9].

© В.А. Гридасов, 2023

© Университетская Клиника, 2023

В исследовании пациентов с туберкулезом моноциты носителей аллеля T продуцировали повышенное количество IL-1 $\beta$  после стимуляции микобактериальными факторами патогенности, что коррелировало с повышенным риском развития активного заболевания, а также тяжелых и/или внелегочных поражений, возникающих в результате местного воздействия. В соответствии с этим наблюдением исследователи обнаружили, что аллель T rs1143627 чаще встречался среди пациентов, инфицированных вирусом гриппа во время пандемии H1N1 2009 года, чем среди здоровых людей, что позволяет предположить, что более высокая выработка IL-1 $\beta$  у этих людей могла способствовать развитию болезни [10].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

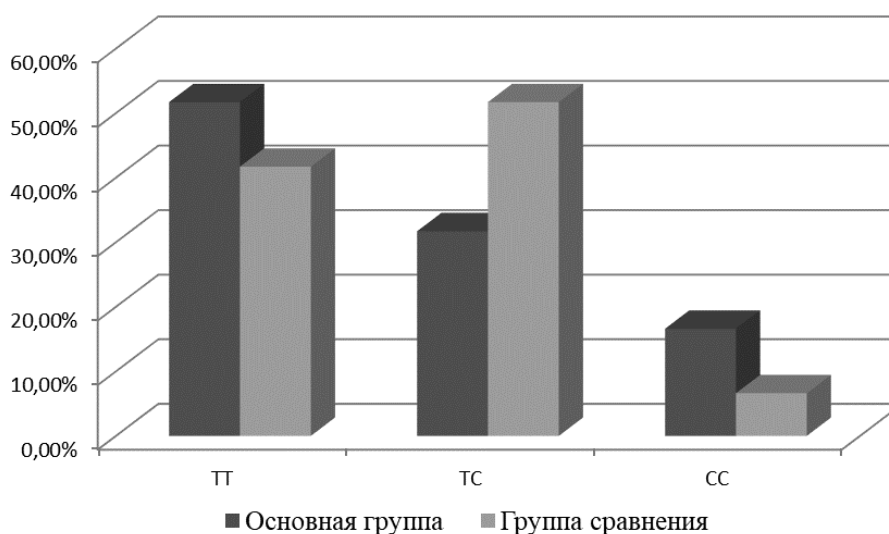
Определение ассоциации между иерсиниозным артритом и полиморфизмом rs1143627 гена IL-1 $\beta$ .

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты клиники инфекционных болезней Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка, находившиеся на стационарном лечении с иерсиниозной инфекцией за период 2012-2018 гг. Всего находились на лечении 120 больных (мужчин – 58, женщин – 62) в возрасте от 16 до 39 лет, Диагноз иерсиниоз подтверждался серологически (РНГА, РНИФ, иммунноблоттинг). У большинства пациентов заболевание начиналось остро. Температурная реакция варьировала от 37,2 $^{\circ}$ C до 40,5 $^{\circ}$ C в течение 8-12 суток, от-

мечались общая слабость, недомогание, головная боль, миалгии и артралгии. Пациенты с кишечной формой иерсиниоза были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены лица (60 человек: 31 мужчина и 29 женщин) с кишечной формой иерсиниоза и реактивными артритами. 2-я группа – сравнения, состояла из 60 человек: 27 мужчин и 33 женщины с кишечной формой иерсиниоза без поражения суставов.

Генетические исследования проведены с учетом информированного согласия пациентов обеих групп. ДНК-диагностику проводили в отделе молекулярно-генетических исследований ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького». На первом этапе исследования выполняли выделение геномной ДНК из цельной венозной крови с помощью реагента «Проба-рапид генетика» (ДНК-Технология, Россия). Анализ генетического полиморфизма rs1143627 гена IL-1 $\beta$  осуществляли с использованием диагностической тест-системы «SNP-экспресс -31T>C гена IL-1 $\beta$ », производства НПФ Литех (Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей электрофоретической детекцией. Для ПЦР использовали амплификатор «GeneAmp PCR System 2400» (США). Детекцию амплифицированных фрагментов проводили путем электрофореза при напряжении 150 В в течение 30 мин в 3 %-ном агарозном геле, окрашенном в бромистом этидии в концентрации 1 мкг/мл, с последующей визуализацией результатов в ультрафиолетовом трансиллюминаторе «TFX-20.M» (Vilber Lourmat, Франция).



**Рис.** Результаты распределения генотипов полиморфизма rs1143627 гена IL-1 $\beta$  в основной группе и группе сравнения.

**Таблица 1.**

Результаты анализа степени ассоциации генотипов полиморфизма rs1143627 гена IL-1β между пациентами основной группы и группы сравнения с развитием ИА

Генотипы	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=60)		OR	95% BI	χ <sup>2</sup>	df	p (χ <sup>2</sup> )
	n	%	n	%					
T/T	31	0,517	25	0,417	1,497	0,728 - 3,078	6,094	2	0,0475
T/C	19	0,317	31	0,517	0,434	0,206 - 0,911			
C/C	10	0,167	4	0,067	2,800	0,826 - 9,49			

**Таблица 2.**

Влияние распределения частот аллелей rs1143627 на развитие ИА и степень их ассоциации с заболеванием

Генотипы	1-я группа (n=120)		2-я группа (n=120)		OR	95% BI	χ <sup>2</sup>	df	p (χ <sup>2</sup> )
	n	%	n	%					
T	81	0,675	81	0,675	1,0	0,583 - 1,716	0,001	1	0,4419
C	39	0,325	39	0,325	1,0	0,583 - 1,716			

Статистическая обработка проводилась с использованием онлайн-калькулятора GenExpert [http://gen-exp.ru/calculator\_or.php]. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили, используя критерий χ<sup>2</sup> Пирсона. Различия частот аллелей и генотипов устанавливалось с использованием критерия χ<sup>2</sup> с поправкой Йетса. Ассоциации аллелей и генотипов с признаками ИА оценивали с помощью отношения шансов (OR, odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI) с уровнем значимости p<0,05.

Наблюдаемое распределение частоты выявляемости исследованных генотипов гена IL-1β в группе лиц с ИА и в группе сравнения соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, случайному характеру наследования генотипов (соответственно, χ<sup>2</sup> = 4,65; p = 0,1 и χ<sup>2</sup> = 1,89; p = 0,4).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты генетического анализа показали, что в 2-х исследуемых группах были выявлены генотипы полиморфизма rs1143627 гена IL-1β – T/T, T/C и C/C с разной частотой встречаемости (см. рис.). Распределение аллелей полиморфизма rs1143627 гена IL-1β при сопоставлении основной группы и группы сравнения осуществлялось следующим образом: в основной группе генотип T/T встречался у 1,24 раза чаще, чем в группе сравнения (51,7% против 41,7%, соответственно). В то же время, генотип T/C в основной группе встречался в 1,63 раза реже (31,7% против 51,7%, соответственно, p=0,01). Кроме того, полиморфный вариант C/C был выявлен у 10 из 60 (16,6%) больных основной группы, которые

имели признаки артритического воспаления на фоне иерсиниоза. По сравнению с группой сравнения генотип C/C встречался в 2,5 раза чаще (16,6 % против 6,6 %, соответственно, p=0,01) у лиц с ИА. Таким образом, при развитии ИА равновесие распределения генотипов смещалось в сторону полиморфного варианта C/C.

В ходе исследования нами была проанализирована степень ассоциации генотипов полиморфизма rs1143627 гена IL-1β с развитием ИА между пациентами основной группы и группы сравнения, используя таблицы сопряженности при доверительном интервале 95% (табл. 1.).

Результаты исследования показали (табл. 1.), что генотип T/T полиморфизма rs1143627 гена IL-1β имел достоверную связь с развитием ИА (p(χ<sup>2</sup>)=0,0475) и в 1,49 раза увеличивал шанс его развития (OR=1,497; 95% BI 0,728-3,078). Гомозиготный генотип C/C также увеличивал шанс развития ИА в 2,8 раза (OR=2,8; 95% BI 0,826-9,49). Гетерозиготный генотип T/C уменьшал шансы развития ИА в 2,3 раза (OR=0,434; 95% BI 0,206-0,911).

Проведение анализа распределения аллелей полиморфизма rs1143627 гена IL-1β не выявило статистически значимой связи с наличием ИА в сравнении с группой пациентов без ИА (табл. 2.).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о том, что генотип T/T полиморфизма rs1143627 гена IL-1β определял протективные свойства в отношении развития ИА, тогда как генотип C/C является фактором повы-

шенного риска развития ИА, связанного с его гиперэкспрессией и активным синтезом провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ , что является пусковым механизмом в развитии ИА.

Молекулярно-генетический метод исследования полиморфизма -31T>C гена IL-1 $\beta$  является современным и актуальным в ранней диагностике пациентов с иерсиниозом и разработке комплекса превентивных мероприятий в отношении ИА.

**В.А. Гридасов**

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

#### СВЯЗЬ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМАМИ RS1143627 ГЕНА IL-1 $\beta$ И РАЗВИТИЕМ ИЕРСИНИОЗНОГО АРТРИТА

Иерсиниоз – распространенное и сложное в диагностике инфекционное заболевание, характеризующееся клинической вариабельностью, в том числе развитием иерсиниозных артритов. В патогенезе артритов важно воздействие возбудителя на интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ), большое значение имеют полиморфизм гена в позиции -31 (rs1143627). Целью работы является определение ассоциации между иерсиниозным артритом и полиморфизмом rs1143627 гена IL-1 $\beta$ . В исследование включены 120 пациентов (мужчин – 58, женщин – 62) в возрасте от 16 до 39 лет, с верифицированным серологически диагнозом иерсиниоза, разделенные на основную группу (с иерсиниозным артритом) и контрольную группу (без артрита). Результаты генетического анализа показали, что в 2-х исследуемых группах были выявлены генотипы полиморфизма rs1143627 гена IL-1 $\beta$  – T/T, T/C и C/C с разной частотой встречаемости: в основной группе T/T встречался у 1,24 раза чаще, чем в группе сравнения (51,7% против 41,7%, соответственно); генотип T/C в основной группе встречался в 1,63 раза реже (31,7% против 51,7%, соответственно, p=0,01).

Кроме того, полиморфный вариант C/C был выявлен у 10 из 60 (16,6%) больных основной группы, которые имели признаки артритического воспаления на фоне иерсиниоза. По сравнению с группой сравнения генотип C/C встречался в 2,5 раза чаще (16,6 % против 6,6 %, соответственно, p=0,01) у лиц с ИА. Проанализирована степень ассоциации генотипов полиморфизма rs1143627 гена IL-1 $\beta$  с развитием иерсиниозного артрита между пациентами основной группы и группы сравнения, используя таблицы сопряженности при доверительном интервале 95%: генотип T/T имел достоверную связь с развитием ИА ( $p(\chi^2)=0,0475$ ) и в 1,49 раза увеличивал шанс его развития (OR=1,497; 95% BI 0,728-3,078); C/C также увеличивал шанс развития ИА в 2,8 раза (OR=2,8; 95% BI 0,826-9,49); T/C уменьшал шансы развития ИА в 2,3 раза (OR=0,434; 95% BI 0,206-0,911). Носительство генотипа C/C является фактором повышенного риска развития артрита, связанного с его гиперэкспрессией и активным синтезом провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ .

**Ключевые слова:** иерсиниозный артрит, IL-1 $\beta$ , rs1143627, полиморфизм.

**V.A. Gridasov**

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

#### ASSOCIATION BETWEEN RS1143627 POLYMORPHISMS OF THE IL-1 $\beta$ GENE AND THE DEVELOPMENT OF YERSINIOSIS ARTHRITIS

Yersiniosis is a common and difficult to diagnose infectious disease characterized by clinical variability, including the development of yersiniosis arthritis. In the pathogenesis of arthritis, the effect of the pathogen on interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) is important, the polymorphism of the gene at position -31 (rs1143627) is of great importance. The aim of the work was to determine the association between yersiniosis arthritis and polymorphism rs1143627 of the IL-1 $\beta$  gene. The study included 120 patients (men – 58, women – 62) aged 16 to 39 years, with a serologically verified diagnosis of yersiniosis, divided into the main group (with yersiniosis arthritis) and the control group (without arthritis). The results of genetic analysis showed that in 2 study groups, the genotypes of polymorphism rs1143627 of the IL-1 $\beta$  -T/T, T/S and C/S gene were identified with different frequency of occurrence: in the main group, T/T was found 1.24

times more often than in the comparison group (51.7% vs. 41.7%, respectively); The T/C genotype in the main group was 1.63 times less common (31.7% vs. 51.7%, respectively, p=0.01). In addition, a polymorphic variant of C/C was detected in 10 out of 60 (16.6%) patients of the main group who had signs of arthritic inflammation on the background of yersiniosis. Compared with the comparison group, the C/C genotype was 2.5 times more common (16.6% vs. 6.6%, respectively, p=0.01) in individuals with yersiniosis arthritis. The degree of association of the rs1143627 polymorphism genotypes of the IL-1 $\beta$  gene with the development of yersiniosis arthritis between patients of the main group and the comparison group was analyzed using conjugacy tables with a 95% confidence interval: the T/T genotype had a significant association with the development of IA ( $p(\chi^2)=0.0475$ ) and 1.497 times increased the chance of its development (OR=1.497 95%

VI 0.728-3.078); S/S also increased the chance of developing yersiniosis arthritis by 2.8 times (OR=2.8; 95% VI 0.826-9.49); T/S reduced the chances of developing yersiniosis by 2.3 times (OR=0.434; 95% VI 0.206-0.911). The carriage of the C/C genotype is a factor of increased risk

of yersiniosis arthritis development associated with its overexpression and active synthesis of the proinflammatory cytokine IL-1 $\beta$ .

**Key words:** yersiniosis arthritis, IL-1 $\beta$ , rs1143627, polymorphism.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Хронический иерсиниоз как терапевтическая проблема. Терапевтический архив. 2010; Т. 82, 3: 71-76.
2. Tennant S.M., Grant T.H., Robins-Browne R.M. Pathogenicity of *Yersinia enterocolitica* biotype 1A. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003; 38 (2): 127-137. doi: 10.1016/S0928-8244(03)00180-9
3. Попова О.В., Шепелева Г.К., Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Иммунологические аспекты развития реактивных артритов при иерсиниозной инфекции. Инфекц. бол. 2006; 4 (2): 53-58.
4. Домашенко О.Н., Кишеня М.С., Гридасов В.А., Чернобривцев П.А.. Значение полиморфизма гена TNFRSF11B в регуляции костной резорбции как патогенетический фактор развития иерсиниозного артрита. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021; 3 (59): 158-166. doi: 10.21685/2072-3032-2021-3-15
5. Hengartner N.E., Fiedler J., Ignatius A., Brenner R.E. IL-1 $\beta$  inhibits human osteoblast migration. Mol Med. 2013; 19 (1): 36-42. doi: 10.2119/molmed.2012.00058
6. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature. 2000; 404 (6776): 398-402. doi: 10.1038/35006081
7. Zhang G., Zhou B., Li S., Yue J., Yang H., Wen Y. et al. Allele-Specific Induction of IL-1 $\beta$  Expression by C/EBP $\beta$  and PU.1 Contributes to Increased Tuberculosis Susceptibility. PLoS pathog. 2014; 10 (10): e1004426. doi: 10.1371/journal.ppat.1004426
8. Li G.B., Ou M., Wang Z.Q. et al. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020; 43 (5): 444-449. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200316-00345
9. Fischer J., Koukouloti E., Schott E. et al. Polymorphisms in the Toll-like receptor 3 (TLR3) gene are associated with the natural course of hepatitis B virus infection in Caucasian population. Sci Rep. 2018; 8 (1): 12737. doi: 10.1038/s41598-018-31065-6
10. Rammaert B., Bochud P.Y., Brunel A.S., Wojtowicz A., Candon S., Gallego Hernanz M.P., Lortholary O. A Functional Polymorphism in IL-1B Is Associated With Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome of Chronic Disseminated Candidiasis. Open Forum Infect Dis. 2023; 10 (3): ofad078. doi: 10.1093/ofid/ofad078.

## REFERENCES

1. Shestakova I.V., Yushchuk N.D. Khronicheskii iersinioz kak terapevticheskaya problema. Terapevticheskii arkhiv. 2010; T. 82, 3: 71-76 (in Russian).
2. Tennant S.M., Grant T.H., Robins-Browne R.M. Pathogenicity of *Yersinia enterocolitica* biotype 1A. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003; 38 (2): 127-137. doi: 10.1016/S0928-8244(03)00180-9
3. Popova O.V., Shepeleva G.K., Shestakova I.V., Yushchuk N.D. Immunologicheskie aspekty razvitiya reaktivnykh artritov pri iersinioznoi infektsii. Infekts. bol. 2006; 4 (2): 53-58 (in Russian).
4. Domashenko O.N., Kishenya M.S., Gridasov V.A., Chernobrivtsev P.A.. Znachenie polimorfizma gena TNFRSF11B v regulyatsii kostnoi rezorbtsii kak patogeneticheskii faktor razvitiya iersinioznogo artrita. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskii nauki. 2021; 3 (59): 158-166 (in Russian). doi: 10.21685/2072-3032-2021-3-15
5. Hengartner N.E., Fiedler J., Ignatius A., Brenner R.E. IL-1 $\beta$  inhibits human osteoblast migration. Mol Med. 2013; 19 (1): 36-42. doi: 10.2119/molmed.2012.00058
6. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature. 2000; 404 (6776): 398-402. doi: 10.1038/35006081
7. Zhang G., Zhou B., Li S., Yue J., Yang H., Wen Y. et al. Allele-Specific Induction of IL-1 $\beta$  Expression by C/EBP $\beta$  and PU.1 Contributes to Increased Tuberculosis Susceptibility. PLoS pathog. 2014; 10 (10): e1004426. doi: 10.1371/journal.ppat.1004426
8. Li G.B., Ou M., Wang Z.Q. et al. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020; 43 (5): 444-449. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200316-00345
9. Fischer J., Koukouloti E., Schott E. et al. Polymorphisms in the Toll-like receptor 3 (TLR3) gene are associated with the natural course of hepatitis B virus infection in Caucasian population. Sci Rep. 2018; 8 (1): 12737. doi: 10.1038/s41598-018-31065-6
10. Rammaert B., Bochud P.Y., Brunel A.S., Wojtowicz A., Candon S., Gallego Hernanz M.P., Lortholary O. A Functional Polymorphism in IL-1B Is Associated With Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome of Chronic Disseminated Candidiasis. Open Forum Infect Dis. 2023; 10 (3): ofad078. doi: 10.1093/ofid/ofad078.