

**АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА IL10  
(rs1800872) ПРИ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ**

*А.Х. Жахонов, Д.С. Маткаримова,  
А.Б. Саидов, Л.Д. Саматова, Жалилов Ф.С.*

*Ташкентская медицинская академия (г. Ташкент, Узбекистан)*

*Алфраганус университет (г. Ташкент, Узбекистан)*

**Введение.** Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) представляет собой приобретенную гетерогенную группу патологий. АИГА опосредована воздействием аутоантител, вызывающие преждевременное разрушение эритроцитов [1,2,4].

Патогенез АИГА сложен и до сих пор до конца не изучен [3,5,6]. Между тем, недавние исследования доказывают роль полиморфных генов цитокинов в развитии аутоиммунных заболеваний, в том числе и АИГА [8,9,11].

В качестве фактора риска АИГА наибольшее внимание исследователей задействовано в изучении роли полиморфных генов цитокинов таких как IL10 (rs1800872) [7,10,12].

**Цель.** Оценить вклад полиморфизма гена IL10 (rs1800872) в развитии аутоиммунной гемолитической анемии и формировании тяжести её течения.

**Материал и методы.** Исследование проведено с участием 93 (медиана возраста 41,2±3,9 лет) пациентов с диагнозом АИГА (основная группу). Основная группа разделена распределена на две группы больных с нетяжелым (n=49) и тяжелым течением АИГА (n=38).

Все больные наблюдались в республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Гематологии (г. Ташкент) в период с 2018 по 2022 гг. Контрольную группу составило 97 здоровых доноров, не имевшие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, соответствовавшие по полу и возрасту с основной группой больных.

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена IL10 (rs1800872) проводился методом стандартной ПЦР с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия) на программируемом термоциклере фирмы «Applied Biosystems» 2720 (США). Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi, Version 2.3».

**Результаты.** Распределение наблюдаемых и ожидаемых генотипических частот гена IL10 (rs1800872) соответствовало при РХВ в группах больных и здоровых (P>0.05).

Сравнивая в основной группе с АИГА доли аллелей и генотипов цитокинового полиморфного гена интерлейкина IL10 (rs1800872) к аналогичным среди здоровых определено статистически недостоверное повышение доли

неблагоприятного А аллеля в 1.1 раза (28.0% против 25.8%;  $\chi^2=0.2$ ;  $P=0.7$ ;  $OR=1.1$ ; ДИ: 0.71-1.76). Доля гетерозиготы С/А и мутантной гомозиготы А/А в основной группе больных с АИГА по сравнению с их частотами среди здоровых также не имея статистически достоверного характера превышали в 1.1 (С/А: 34.4% против 33.0%;  $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.9$ ;  $OR=1.1$ ; ДИ: 0.58-1.95) и 1.2 раза (А/А: 10.8% против 9.3%;  $\chi^2=0.1$ ;  $P=0.8$ ;  $OR=1.2$ ; ДИ: 0.46-3.04). Вместе с этим, со стороны основных аллеля и генотипа между изученными группами значимых различий опять же не было выявлено ( $\chi^2<3.84$ ;  $P>0.05$ ).

В свою очередь, установленное отсутствие статистически достоверных отличий в распределении полиморфных локусов цитокинового полиморфного гена интерлейкина IL10 (rs1800872) между основной группой с АИГА и здоровыми доказывает отсутствие ассоциации между изученным геном и повышенным риском формирования АИГА в Узбекистане.

Изучая характер распределения цитокинового полиморфного гена интерлейкина IL10 (rs1800872) в зависимости от тяжести течения АИГА в сравнении со здоровыми установлено при среднетяжелом течении АИГА повышение долей неблагоприятного аллеля А (20.9% против 25.8%;  $\chi^2=0.9$ ;  $P=0.4$ ;  $OR=0.8$ ; ДИ: 0.43-1.33), гетерозиготы С/А (30.9% против 33.0%;  $\chi^2=0.1$ ;  $P=0.8$ ;  $OR=0.9$ ; ДИ: 0.45-1.85) и мутантного варианта А/А (5.5% против 9.3%;  $\chi^2=0.7$ ;  $P=0.5$ ;  $OR=0.6$ ; ДИ: 0.15-2.15) не достигавшее единицы.

Одновременно между обследованными группами в носительстве благоприятных основных аллеля С ( $\chi^2=0.9$ ;  $P=0.4$ ) и генотипа С/С ( $\chi^2=0.5$ ;  $P=0.5$ ) статистически значимых различий также не оказалось.

Таким образом, отсутствие статистически достоверных отличий в распределении полиморфных локусов цитокинового полиморфного гена интерлейкина IL10 (rs1800872) между группами со среднетяжелым течением АИГА и здоровыми свидетельствует об отсутствии ассоциации между полиморфными локусами гена IL10 (rs1800872) и риском формирования среднетяжелого течения АИГА.

Сравнивая результаты распределения цитокинового полиморфного гена интерлейкина IL10 (rs1800872) среди группы с тяжелым течением АИГА по отношению к группе здоровых выявлено наличие статистически достоверных различий в доле неблагоприятного аллеля А (38.2% против 25.8%;  $\chi^2=4.0$ ;  $P=0.05$ ;  $OR=1.8$ ; ДИ: 1.01-3.11).

В отношении доли мутантного варианта генотипа А/А выявлена тенденция к ее увеличению среди группы с тяжелой формой АИГА в 2.2 раза (18.4% против 9.3%;  $\chi^2=2.2$ ;  $P=0.2$ ;  $OR=2.2$ ; ДИ: 0.77-6.31).

Одновременно, между этими группами в доле распределения гетерозиготы С/А (39.5% против 33.0%;  $\chi^2=0.5$ ;  $P=0.5$ ;  $OR=1.3$ ; ДИ: 0.61-2.88) статистически значимых различий не определено.

Таким образом, установленное наличие статистически достоверных отличий в распределении неблагоприятного аллеля А ( $\chi^2=4.0$ ;  $P=0.05$ ) и тенденции к увеличению частоты мутантной гомозиготы А/А ( $\chi^2=2.2$ ;  $P=0.2$ ) по цитокиновому полиморфного гена интерлейкина IL10 (rs1800872) между группами с тяжелым течением АИГА и здоровыми показывает наличие ассоциативной связи между полиморфными локусами гена IL10 (rs1800872) и повышением риска формирования тяжелого течения АИГА в 1.8 и 2.2 раза соответственно.

Анализируя степень различий в распределении гена интерлейкина IL10 (rs1800872) между группами со среднетяжелым и тяжелым течением АИГА определено статистически достоверное снижение протективного действия основных аллеля С в 2.3 раза (79.1% против 61.8%;  $\chi^2=6.6$ ;  $P=0.01$ ; OR=2.3; ДИ: 1.22-4.45) и генотипа С/С в 2.4 раза (63.6% против 42.1%;  $\chi^2=4.2$ ;  $P=0.05$ ; OR=2.4; ДИ: 1.04-5.57) в группе больных с тяжелым течением АИГА.

Полученные данные дополнительно доказывают значимость изученного гена в повышении шанса утяжеления течения АИГА.

**Вывод.** Таким образом, проведенный анализ распределения частот аллелей и генотипов цитокинового полиморфного гена интерлейкина IL10 (rs1800872) в основной группе больных с АИГА и со среднетяжелым течением заболевания по отношению к аналогичным в здоровой группе позволил определить между ними отсутствие статистически недостоверных различий ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ).

В то же время наличие статистически достоверных отличий в распределении неблагоприятного аллеля А ( $\chi^2=4.0$ ;  $P=0.05$ ) и тенденции к увеличению частоты мутантной гомозиготы А/А ( $\chi^2=2.2$ ;  $P=0.2$ ) по цитокиновому полиморфного гена интерлейкина IL10 (rs1800872) между группами с тяжелым течением АИГА и здоровыми показывает наличие ассоциативной связи между полиморфными локусами гена IL10 (rs1800872) и повышением риска формирования тяжелого течения АИГА в 1.8 и 2.2 раза соответственно. Более того, обнаруженное статистически достоверное снижение протективного действия основных аллеля С в 2.3 раза (79.1% против 61.8%;  $\chi^2=6.6$ ;  $P=0.01$ ; OR=2.3; ДИ: 1.22-4.45) и генотипа С/С в 2.4 раза (63.6% против 42.1%;  $\chi^2=4.2$ ;  $P=0.05$ ; OR=2.4; ДИ: 1.04-5.57) в группе больных с тяжелым течением АИГА по сравнению с не тяжелым течением подтверждают значимость изученного цитокинового полиморфного гена интерлейкина IL10 (rs1800872) гена в повышении шанса утяжеления течения АИГА.

#### Список литературы:

1. Gracino M. E. et al. Leprosy: A systematic review //International Journal of Dermatology Sciences. – 2020. – Т. 2. – С. 08-21.

2. Karimov H. Y., Matkarimova D. S., Boboev K. T. Allelic polymorphism of the il-1 $\beta$  (rs1143627) gene in patients with immune thrombocytopenia. – 2021.
3. Leaf R. K. et al. Clinical and laboratory features of autoimmune hemolytic anemia associated with immune checkpoint inhibitors //American journal of hematology. – 2019. – Т. 94. – №. 5. – С. 563-574.
4. Liebman H. A., Weitz I. C. Autoimmune hemolytic anemia //Medical Clinics. – 2017. – Т. 101. – №. 2. – С. 351-359.
5. Matkarimova D.S. et al. Contribution of Tumor Necrosis Factor Alpha Polymorphic Gene (rs1800629) to the Mechanisms of Immune Microthrombocytosis and Immune Thrombocytopenia in Adults in Uzbekistan//Journal of Advanced Zoology. ISSN: 0253-7214. Volume 44 Issue Special Issue-2 Year 2023 Page 2266:2274.
6. Perovic D. et al. Evaluation of cytokine genetic polymorphisms in adult patients with common variable immunodeficiency: a single-center study //Immunology letters. – 2016. – Т. 176. – С. 97-104.
7. Prabhu R. et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of primary autoimmune hemolytic anemia: a single center study from South India //Blood research. – 2016. – Т. 51. – №. 2. – С. 88-94.
8. Yarmukhamedova, N. F., Matkarimova, D. S., Bakieva, S. K., & Salomova, F. I. (2021). Features of the frequency of distribution of alleles and genotypes of polymorphisms of the gene Tnf-A (G-308a) in patients with rhinosinusitis and the assessment of their role in the development of this pathology.
9. Zaninoni A. et al. Cytokine polymorphisms in patients with autoimmune hemolytic anemia //Frontiers in Immunology. – 2023. – Т. 14.
10. Жахонов А. Х., Саидов А. Б., Маткаримова Д. С. Вклад полиморфного гена IL17A (rs2275913) в механизмы формирования аутоиммунной гемолитической анемии //Наука и инновация. – 2023. – Т. 1. – №. 15. – С. 77-78.
11. Жахонов А.Х., Саидов А.Б., Маткаримова Д.С. анализ клинико-лабораторных проявлений аутоиммунной гемолитической анемии //Academic International Conference on Multi-Disciplinary Studies and Education. – 2023. – Т. 1. – №. 12. – С. 40-42.
12. Маткаримова Д. С., Каримов Х. Я., Бобоев К. Т. Связь некоторых генов провоспалительных цитокинов с риском развития иммунного микротромбоваскулита //Вестник гематологии. – 2022. – Т. 18. – №. 2. – С. 67-67.