

## ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ TNF- $\alpha$ (rs1800629) 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.** На сегодня известно, что в механизмах формирования патологий человека, в том числе и аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА), важная роль принадлежит полиморфным генам, регулирующие в организме сложные процессы приводя к развитию заболевания [2,3]. Особое внимание исследователей уделяется изучению степени участия полиморфных локусов генов TNF- $\alpha$  (rs1800629) в патогенезе АИГА [5,7].

Фактор некроза опухоли (TNF) известный также как кахексин (кахектин) представляет собой адипокин и цитокин, состоит из различных трансмембранных белков с гомологичным доменом TNF [3].

Основная роль TNF заключается в регуляции иммунных клеток [10] и нарушение регуляции его выработки TNF связано с целым рядом заболеваний человека [1,4,6], в том числе и АИГА [8,9].

**Цель.** Изучить особенности полиморфизма гена фактора некроза опухоли TNF-  $\alpha$  (rs1800629) при аутоиммунной гемолитической анемии.

**Материал и методы.** Молекулярно-генетический анализ полиморфизма TNF-  $\alpha$  (rs1800629) проведен у 93 (медиана возраста 41,2 $\pm$ 3,9 лет) пациентов с диагнозом АИГА, составившая основную группу больных. Эта 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.

Детекция полиморфизма TNF-  $\alpha$  (rs1800629) проводилась 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». Степень участия полиморфных локусов цитокинового гена фактора некроза опухоли TNF-  $\alpha$  (rs1800629) в формировании АИГА нами оценивалась по определению

критериев Фишера ( $\chi^2$ ), достоверности значений (P), шанса развития (OR) и доверительного интервала (ДИ).

**Результаты.** Анализ соответствия наблюдаемых и ожидаемых генотипических частот гена TNF- $\alpha$  (rs1800629) соответствовало при РХВ в группах больных и здоровых ( $P>0.05$ ).

В основной группе больных с АИГА частота неблагоприятного аллеля А оказалась выше аналогичной среди здоровых в 1.6 раза (10.2% против 6.7%;  $\chi^2=1.5$ ;  $P=0.3$ ; OR=1.6; ДИ: 0.76-3.29) не достигая статистически достоверного уровня. В то же время со стороны частоты генотипа G/A хотя и не выраженная, но все же наблюдалась тенденция к ее увеличению по сравнению со здоровыми в 1.7 раза (20.4% против 13.4%;  $\chi^2=1.7$ ;  $P=0.2$ ; OR=1.7; ДИ: 0.77-3.57) соответственно.

Со стороны частот благоприятных аллеля (G: 89.8% против 93.3%;  $\chi^2=1.5$ ;  $P=0.3$ ; OR=0.6; ДИ: 0.3-1.31) и генотипа (G/G: 79.6% против 86.6%;  $\chi^2=1.7$ ;  $P=0.32$ ; OR=0.6; ДИ: 0.28-1.3) между двумя группами не определялись статистически значимые различия.

Наличие тенденции к повышению частоты гетерозиготы ( $\chi^2=1.7$ ;  $P=0.2$ ) по цитокиновому гену фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  (rs1800629) в основной группе больных с АИГА по сравнению со здоровыми свидетельствует о возможном его участии в механизмах формирования этой патологии в Узбекистане.

По цитокиновому гену фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  (rs1800629) группе больных со среднетяжелым течением АИГА в распределении благоприятных и неблагоприятных вариантов аллелей (G: 93.6% против 93.3%;  $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.95$ ; OR=1.1; ДИ: 0.41-2.73 и А: 6.4% против 6.7%;  $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.95$ ; OR=1.1; ДИ: 0.37-2.45) и генотипов по сравнению к аналогичным в здоровой группе не обнаружено статистических значимых различий (G/G: 87.3% против 86.6%;  $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.95$ ; OR=1.1; ДИ: 0.4-2.84 и G/A: 12.7% против 13.4%;  $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.95$ ; OR=0.9; ДИ: 0.35-2.52).

Полученные результаты, показывают отсутствие участия аллельных и генотипических частот полиморфного гена фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  (rs1800629) в механизмах реализации не тяжелого течения АИГА в Узбекистане.

Однако, в отношении риска формирования тяжелого течения АИГА установлена ассоциация с полиморфными локусами цитокинового гена фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  (rs1800629). Это доказывало наличие статистически достоверных различий в повышении неблагоприятных аллеля А в 2.6 раза (15.8% против 6.7%;  $\chi^2=5.4$ ;  $P=0.03$ ; OR=2.6; ДИ: 1.16-5.88) и генотипа G/A в 3.0 раза (31.6% против 13.4%;  $\chi^2=6.0$ ;  $P=0.03$ ; OR=3.0; ДИ: 1.24-7.16) по изученному гену в группе больных с тяжелым течением АИГА по сравнению с их частотами в здоровой группе.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о статистически достоверном повышении риска формирования тяжелого течения АИГА у носителей ослабленного аллеля А и гетерозиготы G/A в 2.6 ( $\chi^2=5.4$ ; P=0.03) и 3.0 ( $\chi^2=6.0$ ; P=0.03) раза соответственно, и, показывают их самостоятельный вклад в повышении шанса утяжеления течения АИГА в Узбекистане.

Более того, достоверно значимые различия в распределении полиморфных локусов цитокинового гена фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  (rs1800629) установлен и между группами больных с не тяжелым и тяжелым течением АИГА. Так, риск формирования тяжелого течения АИГА при носительстве неблагоприятных аллеля А статистически достоверно оказался выше в 2.8 раза (А: 6.4% против 15.8%;  $\chi^2=4.4$ ; P=0.05; OR=2.8; ДИ: 1.06-7.16) и гетерозиготы (G/A: 12.7% против 31.6%;  $\chi^2=4.9$ ; P=0.05; OR=3.2; ДИ: 1.14-8.77).

Таким образом, анализируя распределение полиморфных локусов цитокинового гена фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  (rs1800629) среди обследованных больных основной группы АИГА и здоровых установлено не выраженная тенденция к повышению риска формирования АИГА среди носителей гетерозиготы ( $\chi^2=1.7$ ; P=0.2).

Помимо этого, установлено отсутствие участия аллельных и генотипических частот полиморфного гена фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  (rs1800629) в механизмах реализации не тяжелого течения АИГА в Узбекистане. Тогда, как в отношении повышения риска формирования тяжелого течения АИГА по сравнению со здоровыми и больными с не тяжелым течением АИГА установлена статистически достоверная ассоциация с носительством ослабленного аллеля А ( $\chi^2=5.4$ ; P=0.03 и  $\chi^2=4.4$ ; P=0.05) и гетерозиготы G/A ( $\chi^2=6.0$ ; P=0.03 и  $\chi^2=4.9$ ; P=0.05) соответственно.

**Вывод.** Анализируя результаты, по изучению особенностей полиморфизма гена TNF- $\alpha$  (rs1800629) среди изученных групп больных с АИГА, выявлено возможное участие изученного полиморфизма в повышении риска формирования АИГА и тяжелого его течения в Узбекистане.

#### Список литературы:

1. Karimov N. Y., Matkarimova D. S., Boboev K. T. Allelic polymorphism of the il-1 $\beta$  (rs1143627) gene in patients with immune thrombocytopenia. – 2021.
2. 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.
3. Liebman H. A., Weitz I. C. Autoimmune hemolytic anemia //Medical Clinics. – 2017. – Т. 101. – №. 2. – С. 351-359.
4. 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.

5. 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.
6. 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.
7. Zaninoni A. et al. Cytokine polymorphisms in patients with autoimmune hemolytic anemia //Frontiers in Immunology. – 2023. – Т. 14.
8. 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.
9. 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.
10. 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.