

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.05.82-83>

Исследование регуляторных полиморфных вариантов генов цитокинов и их рецепторов с развитием бронхиальной астмы и туберкулеза

Жалсанова И.Ж., Зарубин А.А., Бабушкина Н.П., Брагина Е.Ю.

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
Научно-исследовательский институт медицинской генетики
634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10

Бронхиальная астма (БА) и туберкулез легких (ТБ) относятся к многофакторным заболеваниям (МФЗ) и представляют важную проблему для здравоохранения. В основе восприимчивости к этим заболеваниям лежат внешнесредовые и генетические факторы, большинство из которых неидентифицировано. В исследовании изучена связь 13 полиморфных вариантов генов иммунного ответа в выборках пациентов с БА, ТБ и в контрольной группе. Использованы два статистических алгоритма: одномерный анализ ассоциаций и классификация генетических данных с помощью алгоритма «метод случайного леса». В результате исследования установлено, что варианты rs525891, rs2239704, rs16944, rs1800872, rs56061981 и rs4386624 влияют на развитие ТБ, а rs2239704 и rs652625 ассоциированы с БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, туберкулез, метод случайного леса.

Для цитирования: Жалсанова И.Ж., Зарубин А.А., Бабушкина Н.П., Брагина Е.Ю. Исследование регуляторных полиморфных вариантов генов цитокинов и их рецепторов с развитием бронхиальной астмы и туберкулеза. *Медицинская генетика* 2025; 24(5): 82-83.

Автор для корреспонденции: Жалсанова И.Ж.; **e-mail:** irina.zhalsanova@medgenetics.ru

Финансирование. Исследование поддержано Министерством науки и высшего образования (№ 122020300041-7).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.05.2025

Принята: 10.06.2025

Study of regulatory polymorphic variants of cytokine genes and their receptors with the development of bronchial asthma and tuberculosis

Zhalsanova I.Zh., Zarubin A.A., Babushkina N.P., Bragina E.Yu.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
10, Nab. Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

Bronchial asthma (BA) and pulmonary tuberculosis (TB) are multifactorial diseases and pose an important public health problem. Susceptibility to these diseases is based on both environmental and genetic factors, most of which are unknown. The study examined the association of 13 polymorphic variants of genes that affect the implementation of the immune response in samples of patients with BA, TB and in the control group. Two statistical algorithms were used: univariate analysis of associations and classification of genetic data using the decision tree algorithm. The study found that rs525891, rs2239704, rs16944, rs1800872, rs56061981 and rs4386624 variants are associated with TB, and rs2239704, rs652625 are associated with BA.

Keywords: bronchial asthma, tuberculosis, random forest.

For citation: Zhalsanova I.Zh., Zarubin A.A., Babushkina N.P., Bragina E.Yu. Study of regulatory polymorphic variants of cytokine genes and their receptors with the development of bronchial asthma and tuberculosis. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(5): 82-83. (In Russian).

Corresponding author: Zhalsanova I.Zh.; **e-mail:** irina.zhalsanova@medgenetics.ru

Funding. The research was supported by the Ministry of Science and Higher Education (No. 122020300041-7).

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 29.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Введение

Бронхиальная астма (БА) и туберкулез легких (ТБ) являются распространенными заболеваниями, в развитие которых вовлечены как наследственная, так и внешнесредовая компоненты, коэффициент наследуемости БА составляет до 95% [1], ТБ — до 25% [2]. Эти заболевания находятся в особых фенотипических отношениях, исключающих проявление одного заболевания на фоне другого (дистропия). Для этих разных с точки зрения патогенеза заболеваний выявлены общие белки и гены, которые не только предрасполагают к каждому из них, но и могут оказывать влияние на дистропию между ними [3].

В настоящее время активно используют методы машинного обучения, такие как метод случайного леса, для выявления значимых полиморфных вариантов (SNP), связанных с развитием МФЗ [4]. В связи с чем, наряду с оценкой ассоциаций SNP представляется актуальным использование метода случайного леса для выявления вариантов предрасположенности БА и ТБ.

Цель работы: изучить связь регуляторных полиморфных вариантов генов цитокинов и их рецепторов с развитием БА и ТБ, используя различные подходы анализа данных.

Методы

Для исследования сформированы выборки пациентов с БА (n=250), ТБ (n=421) и контрольная группа (n=560), в которых выполнено генотипирование 13 SNP, влияющих на экспрессию генов, показавших связь по литературным данным с БА и ТБ — *IL10*(rs1800872), *IL1B*(rs16944), *IL8*(rs4073), *TNFRSF1B*(rs525891,rs652625), *TNF* (rs1800629), *LTA*(rs2239704), *CXCL10*(rs6061981;rs4386624,rs4256246), *IL6* (rs2069832), *SLC11A1*(rs2276631,rs2695343). Работа выполнена с использованием биобанка «Биобанк населения Северной Евразии на базе НИИ МГТНИМЦ. Генотипирование осуществляли методом RT-PCR, последовательность праймеров и проб, условия реакции опубликованы ранее [5]. Анализ ассоциаций проводили с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса. Алгоритм «метод случайного леса» и ROC-анализ осуществляли с помощью пакета «RandomForest» и ROClibrary (Rv3.6.3). Для ранжирования SNP относительно их важности использовали значение MeanDecreaseGini (MDG).

Результаты и обсуждение

В результате одномерного анализа установлено, что с развитием БА ассоциированы rs2239704 гена *LTA* ($p_C=0,040$) и rs652625 гена *TNFRSF1B* ($p_A=0,013$, $p_{AA}=0,014$). Значимыми SNP для развития ТБ были rs2239704 гена *LTA* ($p_C=0,006$, $p_{CC}=0,013$) и rs56061981 ($p_A=0,042$) и rs4386624 ($p_G=0,017$) гена *CXCL10*. Алгоритм «метод случайного леса» установил, что важными факторами риска развития ТБ являются варианты rs525891, rs2239704, rs16944, rs1800872 ($AUC=0,68$). В отличие от результатов анализа ассоциаций дополнительно установлены варианты rs525891, rs16944, rs1800872, оказавшиеся существенными для развития ТБ. Наиболее значимый вклад в развитие ТБ вносит rs525891 ($MDG=68,15$), связанный с изменением экспрессии гена *TNFRSF1B*. Далее по убыванию относительно их важности для ТБ следуют rs2239704 гена *LTA* ($MDG=39,99$) и rs16944 ($MDG=37,74$) гена *IL1B*, играющего решающую роль в регуляции воспалительного ответа, и rs1800872 ($MDG=33,89$), связанного с изменением продукции мРНК гена *IL10*. Классификация данных с помощью метода случайного леса не позволила получить хороших результатов для БА ($AUC=0,57$). Учитывая многофакторную природу БА, необходимо включение в анализ и внешнесредовых факторов, таких как курение, воздействие профессиональных вредностей и др. для улучшения качества прогноза развития заболевания.

Таким образом, в результате использования комбинаций различных статистических алгоритмов для анализа генотипических данных, установлены полиморфные варианты, связанные с развитием ТБ. Анализируемый набор данных из 13 SNP на развитие БА оказывает менее выраженное влияние.

Литература/References

1. Ober C., Yao T.C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011;242:10–30.
2. Schurz H., Naranbhai V., Yates T.A., et al. Multi-ancestry meta-analysis of host genetic susceptibility to tuberculosis identifies shared genetic architecture. *Elife.* 2024;13:e84394.
3. Alm J.S., Sanjeevi C.B., Miller E.N., et al. Atopy in children in relation to BCG vaccination and genetic polymorphisms at *SLC11A1* (formerly *NRAMP1*) and *D2S1471*. *Genes Immun.* 2002;3:71–77.
4. Gaudiello J., Rodriguez J.J.R., Nazareno A., et al. Machine learning approach to single nucleotide polymorphism-based asthma prediction. *PLoS One.* 2019;14(12):e0225574.
5. Жалсанова И.Ж., Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б., и др. Исследование генетических факторов в развитии дистрофических болезней на примере бронхиальной астмы и туберкулеза. Сборник Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. 2018:36–47.