

## **РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА- 1 $\beta$ В РАЗВИТИИ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО СЕНСОРНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ**

**Попова Т.Е.<sup>1</sup>, Шнайдер Н.А.<sup>2</sup>, Петрова М.М.<sup>2</sup>, Таппахов А.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, Россия

**Резюме.** Целью работы было изучение ассоциаций полиморфных аллельных вариантов 3954C>T (rs1143644) и -511C>T (rs16944) гена *IL1B* в группах пациентов с преимущественно сенсорной хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией (ПС-ХВДП) из Красноярского края и Республики Саха (Якутия). Всего обследовано 95 человек, разделенных на 2 группы по территории проживания. Первую группу составили 42 пациента, проживающие на территории Республики Саха (Якутия), в возрасте от 15 до 62 лет. Вторая группа включала 53 пациента, проживающих на территории Красноярского края, в возрасте от 5 до 78 лет. Установлено, что в локусе 3954C>T носительство гомозиготного генотипа *CC* чаще выявляется у пациентов из Республики Саха (Якутия), а носительство генотипа *TT* характерно исключительно у пациентов из Красноярского края. По частоте встречаемости различных генотипов в локусе -511C>T между двумя группами пациентов статистически значимые различия не выявлены. Носительство генотипа *CC* в локусе 3954C>T статистически значительно повышает шанс заболевания у пациентов из Республики Саха (Якутия), в то время как носительство генотипов *CT* и *TT* в локусе 3954C>T и генотипа *TT* в локусе -511C>T, напротив, повышает риск болезни среди пациентов Красноярского края. По частоте встречаемости носительства различных генотипов в локусах 3954C>T и -511C>T гена *IL1B* среди пациентов из Республики Саха (Якутия) превалировала ассоциация генотипов *CC/CT* ( $p = 0,005$ ), у пациентов из Красноярского края с равной частотой выявлено преобладание генотипов *CC/CC* и *CC/CT* ( $p = 0,023$ ). Однако статистически значимого различия по частоте встречаемости отдельных генотипов в двух изучаемых группах не выявлено. При анализе частоты носительства высокопродуктивных аллелей 3954C и -511C у пациентов ПС-ХВДП показано, что они статистически значимо чаще встречались как среди пациентов из Республики Саха (Якутия), так и среди пациентов из Красноярского края по сравнению с низкопродуктивными аллелями 3954T и -511T. При этом аллель 3954C чаще встречался в якутской группе ( $p = 0,001$ ), а аллель -511C – в красноярской группе пациентов ( $p = 0,05$ ). Наличие аллелей 3954C и -511C повышает вероятность развития ПС-ХВДП у пациентов из Республики Саха (Якутия), а наличие аллеля 3954T – у пациентов из Красноярского края.

**Ключевые слова:** ПС-ХВДП, IL-1 $\beta$ , ген *IL1B*, однонуклеотидные полиморфизмы, генетика, анализ ассоциаций

### **Адрес для переписки:**

Попова Татьяна Егоровна  
ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный  
университет имени М.К. Аммосова»  
677013, Россия, г. Якутск, ул. Ойунского, 27.  
Тел.: 8 (4112) 36-30-46.  
Факс: 8 (4112) 49-68-26.  
E-mail: tata2504@yandex.ru

### **Address for correspondence:**

Popova Tatiana E.  
M. Ammosov North-Eastern Federal University  
677013, Russian Federation, Yakutsk, Oyunsky str., 27.  
Phone: 7 (4112) 36-30-46.  
Fax: 7 (4112) 49-68-26.  
E-mail: tata2504@yandex.ru

### **Образец цитирования:**

Т.Е. Попова, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова,  
А.А. Таппахов «Роль полиморфизма гена интерлейкина-  
1 $\beta$  в развитии преимущественно сенсорной  
хронической воспалительной демиелинизирующей  
полиневропатии» // Медицинская иммунология, 2019.  
Т. 21, № 1. С. 141-148.  
doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-141-148  
© Попова Т.Е. и соавт., 2019

### **For citation:**

T.E. Popova, N.A. Shnayder, M.M. Petrova,  
A.A. Tappakhov "The role of interleukin 1 $\beta$  gene  
polymorphism in development of predominanty sensory chronic  
inflammatory demyelinating polyneuropathy", *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2019,  
Vol. 21, no. 1, pp. 141-148.  
doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-141-148  
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-141-148

# THE ROLE OF INTERLEUKIN 1 $\beta$ GENE POLYMORPHISM IN DEVELOPMENT OF PREDOMINANTLY SENSORY CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY

Popova T.E.<sup>a</sup>, Shnayder N.A.<sup>b</sup>, Petrova M.M.<sup>b</sup>, Tappakhov A.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> M. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation

<sup>b</sup> V. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Abstract.** The aim of the present study was a search for associations between the polymorphic allelic variants 3954C>T (rs1143644) and -511C>T (rs16944) of *IL1B* gene in the patients with sensory predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies (SP-CIDP) from Krasnoyarsk Region and the Sakha (Yakutia) Republic. A total of 95 people were examined, having been divided into 2 groups according to their residence. The first group consisted of 42 patients living in the Sakha (Yakutia) Republic. The second group included 53 patients living in the Krasnoyarsk Region. It was revealed that the carriers of homozygous CC genotype in the 3954C>T locus were more often detected in patients from the Sakha (Yakutia) Republic, and the carriage of TT genotype is found exclusively in the patients from Krasnoyarsk Region. When comparing the different genotype frequencies in the -511CT locus, we did not reveal any statistically significant differences between the two groups of patients. Presence of the CC genotype of the 3954C>T locus was associated with a significantly increased risk of disease in the patients from Sakha (Yakutia) Republic, while carrying CT and TT genotypes at the locus 3954C>T and the TT genotype at the locus -511C>T, is associated with increased risk disorder among patients of the Krasnoyarsk Region. The frequency of carriage of various genotypes in the 3954C>T and -511C>T loci of the *IL1B* gene was prevalent among the patients from the Sakha (Yakutia) Republic, the association of genotypes of CC/CT prevailed in patients from the Krasnoyarsk Region ( $p = 0.005$ ), as well as prevalence of CC/CC and CC/CT ( $p = 0.023$ ). However, there was no statistically significant difference in occurrence of individual genotypes between the two study groups. When analyzing the carrier frequency of high-producing alleles of 3954C and -511C in patients with SP-CIDP, it was shown that they were significantly more common among patients from the Sakha (Yakutia) Republic and patients from the Krasnoyarsk Region than the low-producing 3954T and -511T alleles. Moreover, the 3954C allele was more often found in the Yakut group ( $p = 0.001$ ), and in the -511C allele for the Krasnoyarsk group of patients ( $p = 0.05$ ). The presence of 3954C and -511C alleles increases the risk of SP-CIDP development in patients from the Sakha (Yakutia) Republic, as well as carriage of 3954T allele in patients from the Krasnoyarsk Region.

**Keywords:** SP-CIDP, IL-1 $\beta$ , gene *IL1B*, single nucleotide polymorphisms, genetic, association analysis

Преимущественно сенсорная хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ПС-ХВДП) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением миелиновой оболочки периферических нервов и проявляющееся преобладанием в клинической картине чувствительных нарушений [5, 8, 10]. Она является приобретенной невропатией, в развитии которой большое значение играют изменения иммунологической реактивности организма и возникновение аутоиммунного процесса [6, 13]. Одним из основных провоспалительных цитокинов, учитывающих во всех этапах иммунного ответа, является интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Установлено, что ген *IL1B* влияет на развитие ряда мультифакторных заболеваний, таких как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атопическая бронхиальная астма, риносинусит и др. [3, 7, 9]. Однако исследования, посвященные значению полиморфизма

гена *IL1B* в развитии ПС-ХВДП, в доступной литературе не обнаружены.

Таким образом, представляется актуальным изучение полиморфизма гена *IL1B* при ПС-ХВДП в прогнозировании течения заболевания с точки зрения региональных особенностей.

**Цель работы** – изучение ассоциаций полиморфных аллельных вариантов 3954C>T (rs1143644) и -511C>T (rs16944) гена *IL1B* в группах пациентов с ПС-ХВДП из Красноярского края и Республики Саха (Якутия).

## Материалы и методы

Собственные клинико-лабораторные исследования проводились на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск) и Клиники Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им.

М.К. Аммосова» (г. Якутск) в рамках совместных комплексных исследований по теме: «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (гос. рег. 0120.0807480). Работа одобрена Этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 51/2013 от 28.10.2013 г.).

Объектом исследования выбрана группа пациентов с ПС-ХВДП. Критерии включения: наличие верифицированного диагноза ПС-ХВДП, мужской и женский пол, возраст пациентов от 5 лет и старше, регистрация постоянного места жительства обследуемых на территории Красноярского края и Республики Саха (Якутия). Критерии исключения: наличие периферических невропатий другого генеза.

Всего обследовано 95 человек, разделенных на 2 группы по территории проживания. Первую группу составили 42 пациента, проживающие на территории Республики Саха (Якутия), в возрасте от 15 до 62 лет. Вторая группа включала 53 пациента, проживающих на территории Красноярского края, в возрасте от 5 до 78 лет. Сравнительная характеристика исследованных групп приведена в таблице 1.

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы крови из кубитальной вены, собранные в вакутейнер с EDTA в объеме 5 мл. Забор крови для ПЦР-диагностики проводился после подписания пациентом информированного согласия. Выделение ДНК из свежей крови проводили сорбционным методом, используя комплект реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» (Applied Biosistem). ДНК-типирование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием образцов олигонуклеотидных, меченных флуорофором агентов, технологией TaqMan. Генотипы были определены в зависимости от наличия или отсутствия продукта амплификации с использованием двух ДНК-зондов (в 2 направлениях полиморфизма промотора гена *IL1B*), каждый из которых содержал флуоресцентный знак и супрессоры флуоресценции. Наличие того или иного полиморфизма *3954C>T* (rs1143644) и *-511C>T* (rs16944) определяется наличием флуоресценции в амплифицированной смеси. Отрицательный контроль был включен в каждом эксперименте, где матрица ДНК для ПЦР была заменена на дистиллированную воду. ПЦР проводили в усилителе Rotor-Gene 6000 (Corbet Life Science, Австралия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных программ

IBM SPSS Statistics 19. Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений и процентных долей. Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро–Уилка и путем анализа квантильных кривых. Учитывая преобладание в изучаемых выборках распределения, отличного от нормального, количественные данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей ( $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$ ), а сравнительный анализ двух независимых групп количественных данных проведен с использованием U-критерия Манна–Уитни. Описательная статистика номинальных данных представлена в виде абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух независимых групп качественных данных произведено с использованием  $\chi^2$  Пирсона. Для расчета количественной вероятности определенного исхода, в зависимости от наличия или отсутствия какого-либо фактора, вычислялся относительный шанс (ОШ, или OR – odds ratio) с 95% доверительными интервалом (ДИ). Критический уровень статистической значимости определен при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что частота носительства высокопродукующего гомозиготного генотипа *CC* гена *IL1B* в локусе *3954C>T* (rs1143644) статистически значимо преобладает как у пациентов первой ( $p < 0,0001$ ), так и у пациентов второй групп ( $p = 0,005$ ). В локусе *-511C>T* (rs16944) более частое носительство гетерозиготного генотипа *CT* выявлено у пациентов 1-й группы ( $p = 0,039$ ), в то время как пациенты 2-й группы чаще характеризовались носительством гомозиготного генотипа *CC* ( $p = 0,001$ ).

Сравнительный анализ двух исследуемых групп показал, что в локусе *3954C>T* (rs1143644) носительство гомозиготного генотипа *CC* чаще выявляется у пациентов первой группы (86,1 против 52,8%,  $p = 0,001$ ), а носительство генотипа *TT* характерно исключительно для пациентов второй группы (17,0%,  $p = 0,014$ ). По частоте встречаемости различных генотипов в локусе *-511C>T* между двумя группами пациентов статистически значимые различия не выявлены (табл. 2).

Для изучения значимости гена *IL1B* в развитии ПС-ХВДП у пациентов из разных регионов были рассчитаны относительные шансы (табл. 3). В результате выявлено, что носительство генотипа *CC* в локусе *3954C>T* статистически значимо повышает относительный шанс заболевания у пациентов из Республики Саха (Якутия) в 4,7 раза (95% ДИ: 1,9-11,2), в то время как носительство генотипов *CT* и *TT* в локусе *3954C>T* и генотипа *TT* в локусе *-511C>T*, напротив, повышает риск болезни среди пациентов Красноярского

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАННЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С ПС-ХВДП

TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SP-CIDP

Характеристики Characteristics	Пациенты из Республики Саха (Якутия) (1-я группа) Patients from the Sakha Republic (Yakutia) (1 <sup>st</sup> group)	Пациенты из Красноярского края (2-я группа) Patients from the Krasnoyarsk Region (2 <sup>nd</sup> group)	р-уровень p value
Мужчины, n (%) Male, n (%)	4 (9,5)	22 (41,5)	0,0004
Возраст, Ме (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) лет Age, Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) years	44 (32-51)	28 (19,0-38,5)	< 0,001
<b>Принадлежность к этнической группе</b> Belonging to the ethnic group			
Якутская, n (%) Yakut, n (%)	27 (64,3)	0	< 0,001
Русская, n (%) Russian, n (%)	14 (33,3)	48 (90,6)	< 0,001
Другая, n (%) Other, n (%)	1 (2,4)	5 (9,4)	0,15
<b>Наличие повышенного уровня антител к вирусам</b> Presence of an increased level of antibodies to viruses			
ВПГ, n (%) HSV, n (%)	37 (88,1)	47 (88,6)	0,93
ЦМВ, n (%) CMV, n (%)	37 (88,1)	36 (67,9)	0,02
ВЭБ, n (%) EBV, n (%)	2 (4,8)	34 (65,2)	< 0,001
Микст, n (%) Mix, n (%)	34 (78,6)	40 (75,5)	0,68
<b>Клинические проявления ПС-ХВДП</b> Clinical features of SP-CIDP			
Возраст дебюта, Ме (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) лет Onset age, Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) years	43 (30-48)	27 (30-35)	< 0,001
Чувствительные нарушения по полиневритическому типу, n (%) Sensitive violations with polyneuritic type, n (%)	41 (97,6)	53 (100)	0,86
Болевая гиперестезия, n (%) Pain hyperesthesia, n (%)	30 (71,4)	48 (90,6)	0,02
Гипестезия, n (%) Hypesthesia, n (%)	12 (28,6)	6 (11,3)	0,03
Парестезии, n (%) Paresthesia, n (%)	21 (50)	20 (37,7)	0,23
Крампи, n (%) Crampy, n (%)	7 (16,8)	5 (9,4)	0,3
Вегетативные нарушения*, n (%) Vegetative violations, n (%)	30 (71,4)	49 (92,5)	0,006
Моторные нарушения, n (%) Motor violations, n (%)	4 (9,3)	–	0,09

Примечание. \* – дистальный гипергидроз в области кистей и стоп, акроцианоз, гипотермия на уровне дистальных отделов конечностей.

Note. \*, distal hyperhidrosis in hands and feet, acrocyanosis, hypothermia at the distal regions of extremities.

края (соответственно, OR: 2,7 (95% ДИ: 0,9-7,6), 8,8 (95% ДИ: 1,1-72,4) и 12,7 (95% ДИ: 1,5-105,0)).

По частоте встречаемости носительства различных генотипов в локусах *3954C>T* и *-511C>T* гена *IL1B* среди пациентов первой группы превалировала ассоциация генотипов *CC/CT* ( $p = 0,005$ ), у пациентов второй группы с рав-

ной частотой выявлено преобладание генотипов *CC/CC* и *CC/CT* ( $p = 0,023$ ). Однако статистически значимого различия по частоте встречаемости отдельных генотипов в двух изучаемых группах не выявлено (табл. 4).

Следует отметить, что ассоциация генотипов *CC/CC* в локусах *3954C>T* и *-511C>T* у пациентов

**ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНОТИПОВ *CC*, *CT*, *TT* ГЕНА *IL1B* У ПАЦИЕНТОВ С ПС-ХВДП**

TABLE 2. THE FREQUENCY *CC*, *CT*, AND *TT* GENOTYPES OF *IL1B* GENE IN PATIENTS WITH SP-CIDP

Локус Locus	Генотип Genotype	1-я группа 1 <sup>st</sup> group (n = 43)	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group (n = 53)	р-уровень p value
<i>3954C&gt;T</i>	<i>CC</i> , n (%)	37 (86,1)	28 (52,8)	0,001
	<i>CT</i> , n (%)	6 (13,9)	16 (30,2)	0,063
	<i>TT</i> , n (%)	0	9 (17,0)	0,014
<i>-511C&gt;T</i>	<i>CC</i> , n (%)	12 (27,9)	25 (47,2)	0,057
	<i>CT</i> , n (%)	22 (51,2)	23 (43,4)	0,435
	<i>TT</i> , n (%)	9 (20,9)	5 (9,4)	0,956

**ТАБЛИЦА 3. ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ШАНСЫ РАЗВИТИЯ ПС-ХВДП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ**

TABLE 3. ODDS RATIOS OF DEVELOPING SP-CIDP DEPENDING ON THE CARRIERS OF DIFFERENT GENOTYPES

Локус Locus	Генотип Genotype	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	р-уровень p level
<i>3954C&gt;T</i>	<i>CC</i>	4,7 (1,9-11,2)	< 0,001
	<i>CT</i>	0,4 (0,2-0,8)	0,003
	<i>TT</i>	0,2 (0,1-0,4)	< 0,001
<i>-511C&gt;T</i>	<i>CC</i>	0,8 (0,5-1,3)	0,42
	<i>CT</i>	1,9 (0,6-1,9)	0,76
	<i>TT</i>	0,1 (0,05-0,4)	< 0,001

**ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АССОЦИАЦИЙ ГЕНОТИПОВ В ЛОКУСАХ *3954C>T* И *-511C>T* ГЕНА *IL1B* У ПАЦИЕНТОВ С ПС-ХВДП**

TABLE 4. THE FREQUENCY OF OCCURRENCE OF GENOTYPES ASSOCIATIONS IN THE LOCI *3954C>T* AND *-511C>T* OF THE *IL1B* GENE IN PATIENTS WITH SP-CIDP

Ассоциация генотипов Genotypes associations ( <i>3954C&gt;T</i> - <i>511C&gt;T</i> )	1-я группа 1 <sup>st</sup> group (n = 43)	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group (n = 53)	р-уровень p value
<i>CC/CC</i> , %	23	23	1,0
<i>CC/CT</i> , %	39	23	0,723
<i>CC/TT</i> , %	21	8	0,067
<i>CT/CT</i> , %	12	13	0,883
<i>CT/CC</i> , %	5	15	0,037
<i>CT/TT</i> , %	–	2	0,351
<i>TT/CC</i> , %	–	9	0,044
<i>TT/CT</i> , %	–	7	0,058
<i>TT/TT</i> , %	–	–	

**ТАБЛИЦА 5. ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ШАНСЫ РАЗВИТИЯ ПС-ХВДП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛЛЕЛЕЙ**

TABLE 5. ODDS RATIOS OF SP-CIDP DEVELOPMENT DEPENDING ON ALLELES

Аллели Alleles	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	р-уровень p value
3954C	11,7 (5,1-26,9)	< 0,001
3954T	0,4 (0,3-0,6)	< 0,001
-511C	1,8 (1,2-2,6)	0,003
-511T	0,7 (0,4-1,1)	0,14

из Республики Саха (Якутия) выявлена у 4 пациентов с тяжелым течением заболевания с вовлечением не только чувствительных, но и двигательных волокон периферических нервов.

При анализе частоты носительства высокопродуктивных аллелей 3954C и -511C у пациентов ПС-ХВДП показано, что они статистически значимо чаще встречались как среди пациентов из Республики Саха (Якутия), так и среди пациентов из Красноярского края по сравнению с низкопродуктивными аллелями 3954T и -511T. При этом аллель 3954C чаще встречался в якутской группе ( $p = 0,001$ ), а аллель -511C – в красноярской группе пациентов ( $p = 0,05$ ).

Были вычислены относительные шансы для всех аллелей изучаемых локусов (табл. 5). При этом показано, что наличие аллелей 3954C и -511C повышает вероятность развития ПС-ХВДП у пациентов из Республики Саха (Якутия), а наличие аллеля 3954T – у пациентов из Красноярского края.

Случаи ПС-ХВДП составляют 20-50% недиагностированных полиневропатий в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения, особенно в регионах с тяжелыми климатогеографическими условиями [2]. Патогенез данного заболевания остается до конца не выясненным, но связан с иммунодефицитным состоянием с вовлечением Т-клеточного звена иммунитета, с нарушением гемато-неврального барьера, экспрессией фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкинов, цитокинов, интерферонов, а также с участием гуморального звена иммунитета, что подтверждено эффективностью внутривенного введения иммуноглобулина класса G в опытах на крысах [8, 12]. При ПС-ХВДП в сыворотке крови больных выявляются разные классы аутоантител к ганглиозидам GM1 (IgG – в 23%, IgA – в 14% и IgM – в 7% случаев). Существенную роль в развитии демиелинизации при ПС-ХВДП играют макрофаги, отслаивающие миелин, что приводит к его дегенерации. Также в очагах воспаления обнаруживают CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоциты [12].

До настоящего времени специфические антигены, провоцирующие процесс демиелинизации, не идентифицированы. По данным некоторых авторов, в развитии ПС-ХВДП огромный вклад вносят нейротропные вирусы семейства *Herpes viridae* [8, 11]. Так, у 45% пациентов с ПС-ХВДП была верифицирована хроническая вирусная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1 типа (ВПГ-1), в 4,5% случаев – цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) и инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), в 22,6% случаях выявлена микст-инфекция (сочетание ВПГ-1 и ВЭБ, ЦМВ и ВЭБ).

Особая роль в реализации аутоиммунных нарушений принадлежит провоспалительным цитокинам. *IL1B* активирует антигенпрезентирующие клетки и CD4-лимфоциты, влияет на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток. Ген *IL1B* содержит 22 экзона, 20 из которых альтернативные (т.е. структурные вариации), и 9 интронов, альтернативных – 8 [3].

В 2008 г. описана локализация гена, кодирующего *IL1B*, на хромосоме 2q13-21 [4]. Полиморфизм гена *IL1B* оказывает существенное влияние на предрасположенность к ряду мультифакторных заболеваний в ответ на триггеры окружающей среды. У больных с гнойным риносинуситом гомозиготный генотип по высокопродуктивному аллелю С в локусе 3953 гена *IL1B* выявлялся в 2 раза чаще по сравнению с практически здоровыми лицами [1]. В работах Н.В. Терсковой и соавт. показано значительное преобладание частоты гомозиготного носительства полиморфного варианта -511C (генотип CC) у детей с хроническим аденоидитом в сравнении с контролем (59,8 и 46,7% соответственно). Высока частота носительства высокопродуктивного аллеля -511C, включая гомозиготное (CC) и гетерозиготное (CT) носительство у детей с хроническим аденоидитом (95,5%) [7].

Нами впервые проведено изучение ассоциации полиморфных аллельных вариантов 3954C>T (rs1143644) и -511C>T (rs16944) гена *IL1B* при ПС-ХВДП. Исследованием охвачены пациенты двух крупных регионов Российской Федерации – Республики Саха (Якутия) и Красноярского края. Следует подчеркнуть, что исследованные группы по половозрастному признаку не были сопоставимы, однако в исследование включались пациенты с уже установленным диагнозом, следовательно, на развитие заболевания данный факт влиять не мог. В то же время нельзя исключить влияние возраста и женского пола на более тяжелое течение заболевания у пациентов из Республики Саха (Якутия).

Несмотря на то что ассоциация генотипов СС/СС по локусам *3954C>T* (rs1143644) и *-511C>T* (rs16944) гена *IL-1B* среди пациентов с ПС-ХВДП в Красноярском крае встречалась с одинаковой частотой по сравнению пациентами в Республике Саха (Якутия), течение заболевания у пациентов из Красноярского края было более мягким, тяжелых форм заболевания с выраженным поражением сенсорных и моторных волокон периферических нервов не зарегистрировано. Следовательно, гомозиготное носительство генотипа СС по обоим исследованным нами локусам является фактором риска более тя-

желого поражения периферических нервов при ПС-ХВДП и прогрессирующего течения заболевания, однако при этом, вероятно, имеется значимый вклад внешнесредовых факторов, к которым можно отнести более тяжелые климатогеографические условия проживания в Республике Саха (Якутия).

Таким образом, полиморфизм гена *IL1B*, кодирующего провоспалительный цитокин – интерлейкин-1 бета, в сочетании с внешнесредовыми факторами играет прогностическую роль в реализации ПС-ХВДП.

## Список литературы / References

1. Азнабаева Л.Ф., Шарипова Э.Р., Арефьева Н.А., Зайнуллина А.Г., Симбирцев А.С. Иммуногенетические особенности продукции интерлейкина-1β при затяжной и хронической (рецидивирующей) форме бактериального воспаления верхних дыхательных путей (гнойного риносинусита) // Медицинская иммунология, 2007. Т. 9, № 4-5. С. 535-540. [Azanbaeva L.F., Sharipova E.R., Arepheva N.A., Zaynullina A.G., Simbirtsev A.S. Immunogenetic features of production of interleukin-1β with prolonged and chronic (recurrent) form of bacterial inflammation of the upper respiratory tract (purulent rhinosinusitis). *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2007, Vol. 9, no. 4-5, pp. 535-540. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2007-4-5-535-540.
2. Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия: дефиниция, эпидемиология, классификация, диагностика // Вестник клинической больницы № 51, 2009. № 7. С. 22-25. [Kantimirova E.A., Schnayder N.A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: definition, epidemiology, classification, diagnosis. *Vestnik klinicheskoy bolnitsy no. 51 = Bulletin of the Clinical Hospital no. 51*, 2009, no. 7, pp. 22-25. (In Russ.)]
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. СПб.: Гиппократ, 1992. 256 с. [Ketlinksky S.A., Simbirtsev A.S., Vorobyev A.A. Endogenic immunomodulators. St. Petersburg, 1992. 256 p. (In Russ.)]
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина 1β при гелибактериозе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2008. Т. 18, № 5. С. 4-11. [Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyanyan T.S. Interleukin-1β allelic polymorphism at *H. pylori* infection. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2008, Vol. 18, no. 5, pp. 4-11. (In Russ.)]
5. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А., Меркулова Д.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью // Нервные болезни, 2007. № 1. С. 40-44. [Suponeva N.A., Nikitin S.S., Piradov M.A., Merkulova D.M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with acute onset and respiratory failure. *Nervnye bolezni = Neurological Diseases*, 2007, no. 1, pp. 40-44. (In Russ.)]
6. Супонева Н.А. Клиническая и диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные // Нервно-мышечные болезни, 2013. № 1. С. 26-33. [Suponeva N.A. Clinical and diagnostic role of autoantibodies to gangliosides of peripheral nerves: literature review and own experience. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*, 2013, no. 1, pp. 26-34. (In Russ.)]
7. Терскова Н.В., Шнайдер Н.А., Вахрушев С.Г., Иконникова Е.В., Пилюгина М.С. Роль полиморфизма гена интерлейкина-1β в развитии воспаления глоточной миндалины // Российская оториноларингология, 2010. Т. 49, № 6. С. 87-93. [Terskova N.V., Shnayder N.A., Vakhrushev S.G., Ikonnikova E.V., Pilyugina M.S. The role of interleukin-1β gene polymorphism in pathogenesis of tonsillitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2010, Vol. 49, no. 6, pp. 87-93. (In Russ.)]
8. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика отдельных форм полиневропатий (на примере ЗАТО Железногорск Красноярского края) // Нервно-мышечные болезни, 2011. № 1. С. 34-40. [Schnayder N.A., Kantimirova E.A. Epidemiological and clinical characteristics of individual forms of polyneuropathies (in Zheleznogorsk, Krasnoyarsk Region). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*, 2011, no. 1, pp. 34-40. (In Russ.)]
9. Abuzarova E.R. Polymorphism of *Helicobacter pylori* genotypes and cytokines (IL1 и IL10) in patients with gastric and duodenal ulcer. *Helicobacter*, 2007, Vol. 12, no. 4, p. 401.
10. Dalakas M.C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat. Rev. Neurol.*, 2011, Vol. 7, pp. 507-517.

11. Lünemann J., Tackenberg B., Stein A., Wandinger K., Oertel W., Wagner H., Münz C., Meisel H., Sommer N., Zipp F. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in patients with CIDP. *J. Neuroimmunol.*, 2010, Vol. 218, no. 1-2, pp. 107-111.

12. Stübgen J.-P. A review on the use biological agents for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J. Neuro. Sci.*, 2013, Vol. 326, pp. 1-9.

13. Vanasse M., Rossignol E., Hadad E. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Handb. Clin. Neurol.*, 2013, Vol. 112, pp. 1163-1169.

---

**Авторы:**

**Попова Т.Е.** — д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск, Россия

**Шнайдер Н.А.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, Россия

**Петрова М.М.** — д.м.н., профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, Россия

**Тарпыхов А.А.** — аспирант кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск, Россия

---

**Authors:**

**Popova T.E.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Medical Institute, M. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation

**Shnyder N.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, V. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Petrova M.M.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Vice-Rector for Research, V. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Tarpakhov A.A.**, Postgraduate Student, Department of Neurology and Psychiatry, Medical Institute, M. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation

---

Поступила 24.03.2018

Отправлена на доработку 05.04.2018

Принята к печати 22.05.2018

---

Received 24.03.2018

Revision received 05.04.2018

Accepted 22.05.2018