

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS1800629 ГЕНА TNF $\alpha$ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У ПОСТРАДАВШИХ С БОЕВОЙ ТРАВМОЙ

Кишеня М. С.<sup>1</sup>, Соболев Д. В.<sup>1</sup>, Анчикова Е. В.<sup>2</sup>, Висягин А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Россия

<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью «МедВитро», Красногорск, Россия

### Контактная информация:

Кишеня Мария Сергеевна,  
ФГБОУ ВО «Донецкий государственный  
медицинский университет им.  
М. Горького» Минздрава России,  
пр. Ильича, 16, Донецк, Россия, 283003.  
E-mail: maria.kishenya@gmail.com

Статья поступила в редакцию 20.12.2023  
и принята к печати 15.02.2024.

### Резюме

**Актуальность.** При раневом процессе существует высокая вероятность развития осложнений в виде паратравматической экземы (ПТЭ), что определяет тяжесть раневой репарации. Генетические факторы, ответственные за синтез и регуляцию иммунорегуляторных цитокинов, играют ведущую роль в этиопатогенезе ПТЭ. **Цель исследования:** определить связь полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  с развитием ПТЭ и цитокинами IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-6. **Материалы и методы.** В исследование были включены 162 пациента после оперативных вмешательств по поводу боевых ранений, которые составили 2 группы: I группа — 82 человека с осложнениями в виде ПТЭ и II — 80 человек без осложнений, в контрольную группу включены 30 практически здоровых человек. Исследование rs1800629 гена TNF $\alpha$  проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции. В плазме крови определяли содержание цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Установлена связь ПТЭ с вариантами генотипов и аллелей rs1800629 гена TNF $\alpha$  ( $p = 0,033$  и  $p = 0,005$ ). На увеличение шансов развития ПТЭ оказывали влияние генотипы GA (ОШ = 1,64; 95 % ДИ 0,83–3,24) и AA (ОШ = 2,94; 95 % ДИ 0,9–9,67), аллель A (ОШ = 2,13; 95 % ДИ 1,26–3,6) rs1800629. Во II группе показатели IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-6 значительно превышали контрольные значения ( $p < 0,001$ ) с преобладанием у носителей AA генотипа rs1800629. **Выводы.** Полиморфизм rs1800629 гена TNF $\alpha$  ассоциирован с развитием ПТЭ. Увеличение содержания IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-6 было связано с наличием патогенетического фактора — генотипа AA rs1800629 гена TNF $\alpha$  в развитии осложнений.

**Ключевые слова:** паратравматическая экзема, цитокины, rs1800629, TNF $\alpha$ .

Для цитирования: Кишеня М.С., Соболев Д.В., Анчикова Е.В., Висягин А.В. Влияние полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  на показатели цитокинового профиля при осложненном течении раневого процесса у пострадавших с боевой травмой. Трансляционная медицина. 2024; 11(5): 419-427. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-5-419-427. EDN: DIRGLY

# THE EFFECT OF THE TNF $\alpha$ GENE RS1800629 POLYMORPHISM ON CYTOKINE PROFILE PARAMETERS IN THE COMPLICATED WOUND HEALING IN COMBAT TRAUMA VICTIMS

Maria S. Kishenya<sup>1</sup>, Dmitrii V. Sobolev<sup>1</sup>, Ekaterina V. Anchikova<sup>2</sup>, Artur V. Visyagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

<sup>2</sup> MedVitro Limited Liability Company, Krasnogorsk, Russia

Corresponding author:

Maria S. Kishenya,  
Donetsk State Medical University named  
after M. Gorky,  
Ilyich ave., 16, Donetsk, Russia, 283003.  
E-mail: maria.kishenya@gmail.com

Received 20 December 2023; accepted  
15 February 2024.

## Abstract

**Background.** In the wound process, there is a high probability of complications in the form paratraumatic eczema (PTE), which determines the severity the course of wound repair. Genetic factors responsible for the regulation of cytokines a leading role in the etiopathogenesis of PTE. **Aim** — determine the relationship of TNF $\alpha$  gene rs1800629 with the development of PTE and IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6. **Materials and methods.** The study included 162 patients after surgical interventions. Group I — 82 people with complications in the form PTE and II — 80 people without complications. The study rs1800629 TNF $\alpha$  gene was carried out by the polymerase chain reaction method. The levels TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in the blood was determined by the enzyme immunoassay method. **Results.** A connection with PTE was established with of rs1800629 gene TNF $\alpha$  ( $p = 0.033$  and  $p = 0.005$ ). The genotypes GA (OR = 1.64; CI 0.83–3.24) and AA (OR = 2.94; CI 0.9–9.67), allele A (OR = 2.13; CI 1.26–3.6) rs1800629 influenced the increased chances of developing PTE. In group II the IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 indicators were increased ( $p < 0.001$ ) in carriers of the AA genotype rs1800629. **Conclusion.** rs1800629 TNF $\alpha$  gene is associated with development of PTE. An increase in the levels IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 was associated with the presence of a pathogenetic factor — AA genotype rs1800629 TNF $\alpha$  gene in development of complications.

**Key words:** cytokines, paratraumatic eczema, rs1800629, TNF $\alpha$ .

*For citation: Kishenya MS, Sobolev DV, Anchikova EV, Visyagin AV. The effect of the TNF $\alpha$  gene rs1800629 polymorphism on cytokine profile parameters in the complicated wound healing in combat trauma victims. Translational Medicine. 2024; 11(5): 419-427. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-5-419-427. EDN: DIRGLY*

**Список сокращений:** ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ПТЭ — паратравматическая экзема, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

В статье рассмотрены вопросы влияния полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  на показатели цитокинового профиля при развитии осложнений (паратравматической микробной экземы) при боевой травме. Результаты лечения раненых и постра-

давших были получены в гражданских учреждениях здравоохранения Донбасса за период 2015–2021 гг. (до начала СВО).

Паратравматическая, или околораневая экзема (ПТЭ) является разновидностью микробной экземы. На клиническую эффективность лечения раневого процесса существенно влияют характер течения, развитие осложнений и исход периода заживления ран. Одним из осложнений раневой репарации является развитие паратравматической

экземы (ПТЭ), вызванной дисфункцией кожи, иммунологическими нарушениями как системного, так и местного характера [1].

Среди этиопатогенетических факторов экземы большое значение отводится генетическим, таким как мутации в гене филаггрина, гене SPINK5, приводящие к нарушению механической прочности кожного барьера, повышению pH кожи и т. д. [2–4]. Многочисленные исследования патогенетически значимых иммунологических изменений при экземе посвящены иммунным медиаторам, таким как цитокины и хемокины. Синтез иммунорегуляторных цитокинов определяется полиморфным вариантом гена, ответственного за продукцию белка. Известно, что полиморфизм rs1800629 гена TNF $\alpha$  связан с изменением синтеза TNF $\alpha$ , главным образом, за счет влияния на транскрипционную активность, что определяет дифференциальную активность экспрессии гена [5, 6]. Данный полиморфизм связан с повышением экспрессии TNF $\alpha$  при условии замены гуанина (G) на аденин (A): TNF- $\alpha$ -308G/A; rs1800629. Носительство аллели А полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  ассоциировано с более высоким уровнем экспрессии гена [7] и повышением плазменного уровня TNF $\alpha$  по сравнению с наличием аллели G [8]. Данное исследование направлено на определение роли полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  как фактора предрасположенности к осложненному течению раневого процесса с развитием ПТЭ при боевом характере травмы.

### Цель работы

Определить связь полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  с развитием осложненного течения раневого процесса в виде паратравматической экземы после боевых травм, а также оценить влияние полиморфизма rs1800629 на показатели цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6.

### Материалы и методы

Всего под наблюдением находились 162 пациента в возрасте от 18 до 48 лет (Me 31(27;38) лет) с оперативными вмешательствами по поводу боевой травмы, проходивших лечение в Институте неотложной и восстановительной хирургии г. Донецка в 2019–2022 гг. Женщин было 54 (33,33 %), мужчин — 108 (66,67 %). В зависимости от течения раневого процесса больные были разделены на 2 группы: в I (основную) группу включены 82 человека и во II группу (сравнения) — 80 человек. Представители I и II групп были сопоставимы по полу и возрасту ( $p < 0,05$ ). У пациентов I группы в послеоперационном периоде регистрировали заживление ран вторичным натяжением с элемен-

тами воспаления: отеком, гиперемией и экссудацией. В течение месяца на фоне перираневого воспаления у данной группы лиц формировалась ПТЭ с появлением сыпи, «серозных колодцев», мокнутия, болезненности, зуда и т. д. У пациентов II группы (сравнения) при заживлении ран признаки перираневого воспаления и ПТЭ отсутствовали.

В плазме, полученной после центрифугирования крови, взятой у больных утром натощак из кубитальной вены в объеме 4 мл с помощью вакуумной системы типа Vacutainer, содержащей ЭДТА, исследовали содержание цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 методом иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия) на фотометре Multiscan EX (Thermo Electron Corp., Финляндия). В контрольную группу были включены 30 практически здоровых человек без оперативных вмешательств и дерматологических заболеваний. Лица контрольной группы и пациенты, оперированные по поводу боевой травмы, были сопоставимы по полу и возрасту ( $p < 0,05$ ).

Анализ полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с дальнейшей электрофоретической разгонкой продуктов амплификации в 3 % агарозном геле, приготовленном на TBE-буфере в горизонтальной камере при напряжении электрического поля 10 В/см от источника постоянного тока «Эльф-4» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Детекцию фрагментов ДНК осуществляли после окрашивания 1 % раствором бромистого этидия в проходящем ультрафиолетовом свете при длине волны 312 нм в трансиллюминаторе «TFX-20 M» (Vilber Lourmat, Франция).

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови проводили с использованием комплекта реактивов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Россия). ПЦР осуществляли на амплификаторе «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Россия). С каждым образцом выделенной ДНК проводили амплификацию с двумя аллель-специфическими праймерами, соответственно контексту SNP (G308A). Каждая проба ДНК занимала в геле 2 лунки. В первую вводили амплифицированную реакцию смесь с праймерами, специфическими к G-аллели, в другую — к A-аллели. В результате анализа обнаруживали следующие варианты генотипов rs1800629: гомозиготы по предковой и минорной аллели GG и AA, соответственно, и гетерозиготу GA. В качестве набора реагентов для амплификации применяли «SNP-экспресс, TNF $\alpha$  (G308A)» (НПФ «Литех», Россия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариационной статистики

с использованием пакета компьютерных программ Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Частоты распределения генотипов в исследуемых выборках проверяли на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Значимость различий в распределении частот генотипов и аллелей при сравнении групп «случай-контроль» оценивали с помощью таблиц сопряженности по критерию  $\chi^2$ . Степень ассоциации генотипов и аллелей с заболеванием определяли по величине отношения шансов (ОШ). Величина ОШ больше 1 указывала на повышение, а ниже 1 — на снижение риска, при условии попадания в 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Все различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для статистического описания результатов вычисляли медиану (Me) и межквартильный интервал (Q1;Q3). Сравнение результатов между независимыми выборками проводили с помощью непараметрических критериев Mann-Whitney (U) и Kruskal-Wallis (H), поскольку распределение полученных значений уровней цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 отличалось от нормального. Значимость различий учитывали при значении  $p < 0,05$ .

#### Этика

Статья является фрагментом научно-исследовательской работы (НИР) кафедры комбустиологии и пластической хирургии ФИПО ФГБОУ ВО «Донецкий государственный университет им. М. Горького» Минздрава России: «Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения больных с термическими поражениями, ранами, хроническими эрозивно-язвенными поражениями кожи, разра-

ботка и оптимизация методики ранней хирургической реабилитации пострадавших», шифр УН 19.03.09. Протокол заседания комиссии по биоэтике № 34/5-1 от 29.05.2019. НИР отвечает принципам Хельсинкской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997–2000 гг.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.), соответствующим положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983 г.), правил Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных исследованиях и с другой целью [9], и полностью исключает ограничение интересов пациента и нанесение вреда его здоровью, соответствует всем этическим требованиям.

#### Результаты

В результате молекулярно-генетического исследования крови пациентов основной группы и группы сравнения были обнаружены три варианта генотипов rs1800629 гена TNF $\alpha$ : GG, GA и AA.

Тест Харди-Вайнберга для основной группы пациентов с ПТЭ (ПТЭ+) и группы сравнения без ПТЭ (ПТЭ-) соответствовал случайному характеру наследования генотипов (табл. 1).

При сравнении результатов распределения генотипов и аллелей с данными Программы 1000 Genomes Project Phase 3 (<https://www.internationalgenome.org/>) было продемонстрировано следующее: в европейской популяции генотипы GG, GA и AA определялись с частотой 0,744, 0,245 и 0,012, а в наших исследованиях — 0,70, 0,25 и 0,05, что

**Таблица 1. Распределение генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга в группах пациентов с наличием и отсутствием ПТЭ**

**Table 1. Distribution of genotypes rs1800629 polymorphism TNF $\alpha$  gene in accordance with the Hardy-Weinberg equilibrium in groups of patients with and without PTE**

Генотип	I группа (пациенты с ПТЭ+) n = 82	II группа (пациенты с ПТЭ-) n = 80
GG	42 (51,2 %)	56 (70,0 %)
GA	29 (35,4 %)	20 (25,0 %)
AA	11 (13,4 %)	4 (5,0 %)
	$\chi^2 = 2,5$ ; $p = 0,3$	$\chi^2 = 1,441$ ; $p = 0,51$

Примечание:  $\chi^2$  — критерий Пирсона; p — статистическая значимость различий между группами.

Note:  $\chi^2$  — Pearson's test; p — statistical significance of differences between groups.

являлось сопоставимым ( $\chi^2 = 5,005$ ;  $p = 0,082$ ) при сравнении с результатами II группы пациентов популяции Донбасского региона.

При сравнении распределения аллелей II группы с данными Программы 1000 Genomes Project Phase 3 в европейской популяции было установлено, что аллель G определялась с частотой 0,866, а в наших исследованиях — 0,825, минорная аллель A в европейской популяции выявлялась с частотой 0,134, в наших исследованиях — 0,175, что было сопоставимым ( $\chi^2 = 1,494$ ;  $p = 0,221$ ). Далее было выполнено статистическое сравнение данных распределения генотипов и аллелей у пациентов с ПТЭ+ с показателями группы лиц с ПТЭ- (рис. 1).

В группе пациентов с ПТЭ+ отмечалось значимое уменьшение частоты предковой гомозиготы GG в 1,37 раза ( $p = 0,015$ ) по сравнению со II группой (ПТЭ-). Увеличение частот гетерозиготного GA и минорного гомозиготного AA генотипов (в 1,4 и 2,68 раза соответственно) в сравнении со II группой не являлось статистически значимым ( $p = 0,15$  и  $p = 0,65$  соответственно). В I группе пациентов с ПТЭ отмечено значимое снижение частоты предковой аллели G в 2 раза ( $p = 0,044$ ) и увеличение в 1,4 раза ( $p = 0,044$ ) частоты минорной аллели A по сравнению со II группой.

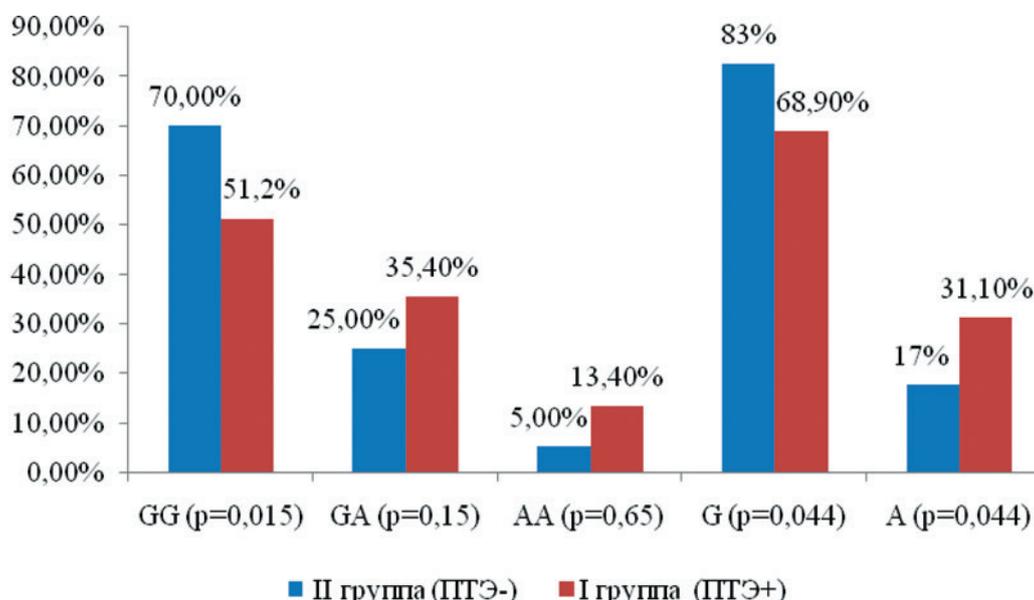
Далее было рассчитано влияние распределения частот генотипов и аллелей на развитие ПТЭ

и степень их ассоциации с заболеванием (табл. 2). Анализ влияния генотипов и аллелей полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  по таблице сопряженности показал наличие связи с развитием ПТЭ: для генотипов ( $\chi^2 = 6,9$ ;  $p = 0,033$ ) и аллелей ( $\chi^2 = 8,12$ ;  $p = 0,005$ ).

При этом генотипами риска являлись гетерозиготный генотип GA, который в 1,64 раза увеличивал риск ПТЭ (ОШ = 1,64; 95 % ДИ 0,83–3,24), и минорный генотип AA, увеличивающий риск ПТЭ в 2,94 раза (ОШ = 1,64; 95 % ДИ 0,9–9,67). В свою очередь, предковый генотип GG снижал шансы развития ПТЭ (ОШ = 0,45; 95 % ДИ 0,24–0,86), что указывало на его протективное влияние. Сравнение частот аллелей показало, что минорная аллель A увеличивала шансы развития ПТЭ в 2,13 раза (ОШ = 2,13; 95 % ДИ 1,26–3,6), тогда как предковая аллель G уменьшала шансы формирования ПТЭ в 2,13 раза (ОШ = 0,47; 95 % ДИ 0,28–0,8), что позволяло считать ее протективным фактором патогенеза заболевания.

Далее у пациентов I и II групп было исследовано содержание цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-6 в крови для определения роли ключевых патогенетически значимых реакций специфической и неспецифической защиты в развитии ПТЭ (табл. 3).

Сравнительный анализ уровней IL-1 $\beta$  показал значимое увеличение цитокина в 10 и 2 раза в I, II



**Рис. 1. Распределение частот и аллелей генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  в группах пациентов с наличием и отсутствием ПТЭ**

Примечание: p — статистическая значимость различий частот между группами.

**Figure 2. Distribution of frequencies and alleles of genotypes of the rs1800629 polymorphism of the TNF $\alpha$  gene in groups of patients with and without PTE**

Note: p — statistical significance of frequency differences between groups.

**Таблица 2. Влияние распределения генотипов и аллелей rs1800629 гена TNF $\alpha$  на развитие паратравматической экземы и степень их ассоциации с заболеванием**

**Table 2. The influence of the distribution of genotypes and alleles of the rs1800629 TNF $\alpha$  gene on the development of paratraumatic eczema and the degree of their association with the disease**

Генотипы/ Аллели	I группа (ПТЭ+) (n = 82), n (f)	II группа (ПТЭ-) (n = 80), n (f)	$\chi^2$	p	ОШ	95 % ДИ
GG	42 (0,512)	56 (0,700)	6,896	0,033	0,450	0,236–0,858
GA	29 (0,354)	20 (0,250)			1,642	0,832–3,237
AA	11 (0,134)	4 (0,05)			2,944	0,896–9,669
G	113 (0,689)	132 (0,825)	8,122	0,005	0,470	0,278–0,795
A	51 (0,311)	28 (0,175)			2,128	1,259–3,597

Примечание: n — количество; f — частота;  $\chi^2$  — критерий Пирсона; p — статистическая значимость различий между группами; ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал для ОШ.

Note: n — number; f — frequency;  $\chi^2$  — Pearson's test; p — statistical significance of differences between groups; OR — odds ratio; 95 % CI — 95 % confidence interval for OR.

**Таблица 3. Уровень иммунорегуляторных цитокинов в крови пациентов с наличием и отсутствием паратравматической экземы**

**Table 3. Level of immunoregulatory cytokines in the blood of patients with and without paratraumatic eczema**

Показатель	Группы сравнения			p(H)
	Контроль	I группа (ПТЭ+)	II группа (ПТЭ-)	
IL-1 $\beta$ , пг/мл	4,05 (3,14; 4,88) min 2,15, max 5,78	41,95 (18,26; 58,59) min 5,42, max 96,18	8,46 (6,98; 10,09) min 2,83, max 15,36	H = 102,6; p < 0,001
	p(U) <sup>K-I</sup> < 0,001; p(U) <sup>K-II</sup> < 0,001; p(U) <sup>I-II</sup> < 0,001			
IL-6, пг/мл	6,52 (5,14; 8,18) min 3,72, max 9,35	44,79 (24,58; 57,97) min 8,12, max 94,74	15,3 (10,69; 17,18) min 3,89, max 21,58	H = 86,3; p < 0,001
	p(U) <sup>K-I</sup> < 0,001; p(U) <sup>K-II</sup> < 0,001; p(U) <sup>I-II</sup> < 0,001			
TNF $\alpha$ , пг/мл	7,32 (5,82; 8,24) min 4,24, max 9,24	64,96 (39,83; 78,24) min 9,18, max 149,57	10,26 (9,25; 10,91) min 4,27, max 16,51	H = 114,5; p < 0,001
	p(U) <sup>K-I</sup> < 0,001; p(U) <sup>K-II</sup> < 0,001; p(U) <sup>I-II</sup> < 0,001			

Примечание: H — критерий Kruskal-Wallis; U — критерий Mann-Whitney; p — статистическая значимость различий между группами: p(U)K-I — между контролем и I группой; p(U)K-II — между контролем и II группой; p(U)I-II — между I и II группами.

Note: H — Kruskal-Wallis test; U — Mann-Whitney test; p — statistical significance of differences between groups: p(U)K-I — between control and group I; p(U)K-II — between control and group II; p(U)I-II — between groups I and II.

группах пациентов в сравнении с группой контроля (p < 0,001, в обеих группах). Достоверное превышение содержания IL-1 $\beta$  в 5 раз в I группе по сравнению со II группой (p < 0,001) свидетельствовало

о выраженных реакциях альтерации, участии моноцитарно-макрофагального звена и других клеток сосудисто-воспалительного звена при ПТЭ. Аналогичным образом проявилась реакция IL-6

**Таблица 4. Влияние генотипов rs1800629 гена TNF $\alpha$  на содержание иммунорегуляторных цитокинов у пациентов с наличием ПТЭ**

**Table 4. The influence of rs1800629 genotypes of the TNF $\alpha$  gene on the content of immunoregulatory cytokines in patients with PTE**

Показатель	Генотипы			p (H)
	GG (n = 42)	GA (n = 29)	AA (n = 11)	
IL-1 $\beta$ , пг/мл	26,74 (13,3; 39,9)	56,5 (51,5; 64,8)	88,8 (83,9; 92,5)	H = 37,7; p < 0,001
IL-6, пг/мл	31,8 (16,2; 44,2)	48,2 (44,9; 54,4)	83,7 (78,2; 85,8)	H = 29,8; p < 0,001
TNF $\alpha$ , пг/мл	41,8 (29,5; 63,9)	68,9 (64,2; 99,6)	136,3 (55,4; 141,5)	H = 23,7; p < 0,001

Примечание: H — критерий Kruskal-Wallis; p — статистическая значимость различий.

Note: H — Kruskal-Wallis test; p — statistical significance of differences.

при раневой репарации: значимо увеличивалась концентрация цитокина в 7 и 2,3 раза в I и II группах пациентов в сравнении с группой контроля (p < 0,001, в обеих группах) с существенным превышением в 3 раза (p < 0,001) IL-6 в I группе в сравнении со II группой. Для плеiotропного цитокина TNF $\alpha$  также характерным явилось значимое превышение концентрации почти в 9 раз в I группе и в 1,4 раза во II группе (p < 0,001, в обеих группах). Высокая концентрация TNF $\alpha$  непосредственно связана с выраженностью его эффектов, а именно: с цитотоксической активностью, регуляторным влиянием на процессы пролиферации и дифференцировки T- и B-лимфоцитов, гранулоцитов, макрофагов и др.

Далее было рассмотрено влияние различных генотипов rs1800629 гена TNF $\alpha$  на содержание цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , и IL-6 в I группе пациентов с осложнением раневой репарации в виде ПТЭ (табл. 4).

Наиболее высокие значения концентрации цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-6 были продемонстрированы у носителей минорного генотипа AA rs1800629 гена TNF $\alpha$ . Наличие генотипа AA сопровождалось значимым увеличением уровня IL-1 $\beta$  в 1,57 раза при сравнении с гетерозиготным генотипом GA и в 3,3 раза — с предковым генотипом GG (p < 0,001). Максимальные значения IL-6 выявлены у пациентов с ПТЭ с генотипом AA, что превышало показатели цитокина при GG и GA генотипах в 2,6 и 1,7 раза (p < 0,001). Распределение показателей концентрации TNF $\alpha$  также значимо зависело от генотипов rs1800629 гена TNF $\alpha$ . Наибольший уровень TNF $\alpha$  обнаруживали у носителей генотипа риска AA, что в 3,3 раза и в 2 раза было выше, чем у лиц с GG и GA генотипами.

### Обсуждение

Полученные результаты совпадают с данными [10], подтверждающими роль генотипов (GA и AA) rs1800629 гена TNF $\alpha$ , содержащих минорную аллель A и ответственных за увеличенную продукцию провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  при дерматите. То есть данные генотипы обуславливают высокую экспрессию TNF $\alpha$  с последующей активацией иммунокомпетентных клеток и увеличением синтеза цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, индуцирующих воспалительный процесс в коже, что и было подтверждено в нашем исследовании.

В настоящее время литературные данные по изучению полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  у пациентов с ПТЭ практически отсутствуют. Результаты исследований, посвященных роли полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  в формировании дерматозов и воспалительных заболеваний кожи, имеют противоречивый характер и являются неоднозначными [10].

В исследовании [11] показано, что пациенты с аллелями A полиморфизма гена TNF $\alpha$ -308 имеют повышенный риск развития воспалительного контактного дерматита. Плеiotропные эффекты провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  приводят к увеличению хемотаксиса и клеточной пролиферации, экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, молекул клеточной адгезии, таких как ICAM-1 на кератиноцитах и эндотелиальных клетках, индукции медиаторов воспаления IL-1, IL-6, GM-CSF, IFN- $\gamma$  и CXCL8 [12, 13].

У лиц узбекской национальности установлено статистически значимое различие в частоте встречаемости функционально неблагоприятного генотипа G/A rs1800629 гена TNF $\alpha$ , ассоциированного

с прогрессированием розацеа и увеличением риска развития розацеа более чем в 3 раза, по сравнению с носителями генотипа G/G (35,7 % против 15,9 %,  $\chi^2=14,3$ ;  $p < 0,05$ ; OR = 3,0; 95 % ДИ 1,677–5,179) [14].

Результаты данного исследования позволяют обосновать патогенетические закономерности ПТЭ с включением таких факторов, как генетическая предрасположенность с активацией иммунного ответа на травматическое повреждение кожи и реакции провоспалительных цитокинов. Гиперэкспрессия гена TNF $\alpha$  и чрезмерный синтез цитокина TNF $\alpha$  при носительстве минорного генотипа rs1800629 являются одним из ключевых звеньев патогенеза ПТЭ.

### Выводы

Анализ влияния генотипов и аллелей полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  показал наличие связи с развитием ПТЭ: для генотипов ( $\chi^2 = 6,9$ ;  $p = 0,033$ ) и аллелей ( $\chi^2 = 8,12$ ;  $p = 0,005$ ). При этом генотипами риска ПТЭ являлись гетерозиготный генотип GA (ОШ = 1,64; 95 % ДИ 0,83–3,24) и минорный генотип AA (ОШ = 1,64; 95 % ДИ 0,9–9,67). Минорная аллель A также увеличивала шансы развития ПТЭ (ОШ = 2,13; 95 % ДИ 1,26–3,6).

Доказано влияние полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  на уровень цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-6 при ПТЭ с максимальными значениями при наличии генотипа риска AA ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, патогенетическое влияние генотипа риска AA rs1800629 гена TNF $\alpha$  реализовывалось благодаря высокому содержанию в крови провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-6, что приводило к повреждению кожи с развитием ПТЭ.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

- Schindler M, Drozdenko G, Kuhl AA, Worm M. Immunomodulation in patients with chronic hand eczema treated with oral alitretinoin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;165:18–26. doi.org/10.1159/000365659.
- Heede NG, Thyssen JP, Thuesen BH, et al. Health-related quality of life in adult dermatitis patients stratified by filaggrin genotype. *Contact Dermatitis.* 2017;76(3):167–77. DOI: 10.1111/cod.12731.
- Lan CC, Tu HP, Wu C, et al. Distinct SPINK5 and IL-31 polymorphisms are associated with atopic eczema and non-atopic hand dermatitis in Taiwanese nursing population. *Exp Dermatol.* 2011;20(12):975–9. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01374.x.

- Visser MJ, Landeck L, Campbell LE, et al. Impact of atopic dermatitis and loss of function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 2013;168(2):326–32. DOI: 10.1111/bjd.12083.

- Guzik TJ, Cosentino F. Epigenetics and Immunometabolism in Diabetes and Aging. *Antioxid Redox Signal.* 2017;11:72–99. DOI: 10.1089/ars.2017.7299.

- Kaiser J, Archana J, Javeed A. TNF-alpha -308G/A and -238G/A polymorphisms and its protein network associated with type 2 diabetes mellitus. *Saudi J Biol Sci.* 2017;24(6):1195–1203. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.05.012.

- Lampropoulou I-Th, Stangou M, Papagianni A. TNF- $\alpha$  and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2014;2014:394206. DOI: 10.1155/2014/394206.

- Zhuang L, Ma W, Cai D, et al. Associations between tumor necrosis factor-alpha polymorphisms and risk of psoriasis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(12):e68827. doi.org/10.1371/journal.pone.0068827.

- European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg. 1986:53.

- Landeck L. Impact of tumour necrosis factor- $\alpha$  polymorphisms on irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2012;66(4):221–7. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2011.02045.x.

- Agodi A, Barchitta M, Valenti G, et al. Role of the TNF $\alpha$  -308G>A polymorphism in the genetic susceptibility to acne vulgaris in a sicilian population. *Ann Ig.* 2012;24(5):351–7.

- Lee HY, Stieger M, Yawalkar N, Kakeda M. Cytokines and chemokines in irritant contact dermatitis. *Mediators of inflammation.* 2013; 2013:916497. doi.org/10.1155/2013/916497.

- Davis JA, Visscher MO, Wickett RR, Hoath SB. Influence of tumour necrosis factor- $\alpha$  polymorphism-308 and atopy on irritant contact dermatitis in healthcare workers. *Contact Dermatitis.* 2010;63(6):320–32. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2010.01778.x.

- Babadzhanov OA, Arifov SS. Rol' gena TNF- $\alpha$  v formirovanii rosacea. *Medicinskie novosti.* 2020;3:73–5. In Russian [Бабаджанов О.А., Арифов С.С. Роль гена TNF- $\alpha$  в формировании розацеа. Медицинские новости. 2020;3:73–75].

### Информация об авторах:

Кишеня Мария Сергеевна, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России;

Соболев Дмитрий Васильевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры комбустиологии и пластической

хирургии факультета интернатуры и последипломного образования ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России;

Анчикова Екатерина Васильевна, врач-дерматовенеролог ООО «МедВитро»;

Висягин Артур Вячеславович, старший лаборант кафедры комбустологии и пластической хирургии факультета интернатуры и последипломного образования ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России.

**Authors information:**

Maria S. Kishenya, MD, PhD, Associate Professor, Senior researcher at the Central Research Laboratory of the Donetsk State Medical University named after M. Gorky;

Dmitrii V. Sobolev, MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Combustiology and Plastic Surgery of the Faculty of Internship and Postgraduate Education of the Donetsk State Medical University named after M. Gorky;

Ekaterina V. Anchikova, dermatovenerologist of the Limited Liability Company MedVitro;

Artur V. Visyagin, Senior laboratory assistant of the Department of Combustiology and Plastic Surgery of the Faculty of Internship and Postgraduate Education of the Donetsk State Medical University named after M. Gorky.