

# АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *IL-4R $\alpha$* С РАЗВИТИЕМ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА НА $\beta$ -ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

И.Е. Грознова, А.О. Чикало, Н.Г. Бердникова, кандидат медицинских наук,  
Д.А. Сычев, доктор медицинских наук, профессор,  
В.Г. Кукес, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН  
Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава РФ  
E-mail: groznova\_ira@mail.ru

*Развитие аллергических реакций при применении  $\beta$ -лактамовых антибиотиков в значительной степени определяется генетическими факторами. В данной работе для изучения ассоциации полиморфизма гена *IL-4R $\alpha$*  (*rs1801275*) с развитием реакций гиперчувствительности немедленного типа (РГНТ) на  $\beta$ -лактамы антибиотики в российской популяции пациентов исследовали частоту генотипов полиморфного маркера *rs1801275* данного гена. В результате проведенного исследования получены статистически значимые различия между контрольной группой и группой пациентов с РГНТ на  $\beta$ -лактамы антибиотики по полиморфизму гена *IL-4R $\alpha$*  (*rs1801275*). Показана ассоциация генотипа А/А с развитием РГНТ на  $\beta$ -лактамы антибиотики у российских пациентов ( $OR=3,50$ ;  $CI_{95\%} [1,82-6,72]$ ;  $p=0,0001$ ).*

**Ключевые слова:**  $\beta$ -лактамы антибиотики, реакции гиперчувствительности немедленного типа, полиморфизм гена *IL-4R $\alpha$*

## ASSOCIATION OF *IL-4R $\alpha$* POLYMORPHISM WITH THE DEVELOPMENT OF IMMEDIATE HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO BETA-LACTAM ANTIBIOTICS

I.E. Groznova, A.O. Chikalo, N.G. Berdnikova, D.A. Sychev, V.G. Kukes  
Scientific Centre of Medical Products, Moscow, Russian Federation

*The development of allergic reactions to beta-lactam antibiotics is largely determined by genetic factors. In this work, to study the association of gene polymorphisms *IL-4R $\alpha$*  (*rs1801275*) with the development of immediate hypersensitivity reactions (RGNT) to beta-lactam antibiotics in the russian population of patients genotypic frequencies of *rs1801275* polymorphism of this gene were investigated. The study showed a statistically significant difference in the gene polymorphism *IL-4R $\alpha$*  (*rs1801275*) between the control group and the group of patients with RGNT to beta-lactam antibiotics. The association between the development of IRR to beta-lactam antibiotics and genotype AARGNT in russian patients was demonstrated ( $OR=3,50$ ;  $CI_{95\%} [1,82-6,72]$ ;  $p=0,0001$ ).*

**Key words:** beta-lactam antibiotics, immediate hypersensitivity reactions, gene polymorphism *IL-4R $\alpha$*

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

В современной клинической практике существенно растет использование антибактериальных препаратов для лечения больных с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями [6].  $\beta$ -Лактамы антибиотики являются основой современной химиотерапии, так как занимают важное или ведущее место в лечении большинства инфекционных болезней [4]. Сферу применения антибиотиков несмотря на высокую эффективность при многих инфекционных заболеваниях значительно ограничивают побочные реакции, возникающие на фоне лечения этими препаратами (в основном – токсичность и аллергические реакции) [1].

Аллергические реакции гиперчувствительности немедленного типа (РГНТ) – это опосредованные

IgE иммунные реакции [2]. Генетические факторы, влияющие на IgE-опосредованные механизмы, изучены в основном при применении  $\beta$ -лактамовых антибиотиков [7]. Результаты подобных исследований позволяют предположить, что полиморфизмы гена, кодирующего  $\alpha$ -цепь рецептора к интерлейкину-4 (*IL-4R $\alpha$* ), могут существенно влиять на риск развития РГНТ при применении  $\beta$ -лактамовых антибиотиков у российской популяции пациентов. *IL-4R $\alpha$* -локус кодирует  $\alpha$ -цепь рецептора *IL-4* и одновременно является функциональным геном-кандидатом, ответственным за развитие атопии и аллергических заболеваний [5].

Таким образом, изучение ассоциации полиморфизма гена, кодирующего *IL-4R $\alpha$* , с развитием аллергических реакций при применении  $\beta$ -лактамовых

антибиотиков позволяет определить роль генетического аппарата человека в развитии аллергических реакций, а также выработать рекомендации по ограничению использования β-лактамов антибиотиков для пациентов с определенным генотипом по полиморфизму гена *IL-4Rα*.

Целью исследования было изучить наличие ассоциации полиморфизма гена *IL-4Rα* (rs1801275) с развитием РГНТ на β-лактамы антибиотиков у российских пациентов.

Задачи исследования:

1. Определить частоту генотипов по полиморфизму гена *IL-4Rα* (rs1801275) в группе пациентов с кожными проявлениями РГНТ на β-лактамы антибиотиков и группе контроля.
2. Изучить наличие ассоциации между носительством генотипов по полиморфизму гена *IL-4Rα* (rs1801275) и развитием РГНТ при применении β-лактамов антибиотиков в российской

популяции пациентов, имеющих в анамнезе подобного рода неблагоприятные побочные реакции. Провести статистический анализ распределения генотипов изученного полиморфного маркера в указанных группах, рассмотреть статистическую достоверность выявленных различий.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основную группу были включены 59 пациентов с кожными проявлениями РГНТ (крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок и др.) при применении β-лактамов антибиотиков. Группа контроля включала 137 обследованных представителей российской популяции, у которых в анамнезе не было РГНТ на β-лактамы антибиотиков.

Все участники исследования были прогенотипированы по полиморфизму гена *IL-4Rα* (rs1801275) методом аллель-специфической полимеразной цеп-

ной реакции (ПЦР) после предварительного выделения ДНК из лейкоцитов крови. ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью коммерческого набора реактивов Genomic DNA purification kit №K0512 производства фирмы Fermentas (Литва). Метод аллель-специфической ПЦР основан на неспособности Taq-ДНК-полимеразы инициировать синтез ДНК на праймерах, 3'-концевой нуклеотид которых не комплементарен матричной ДНК [3]. Праймеры для амплификации исследованного локуса были подобраны с помощью программы Vector NTI advance 10 (Invitrogen, США) в соответствии с требованиями метода. Их специфичность проверяли с помощью находящейся в свободном доступе программы primer BLAST (NCBI). Частоту генотипов в основной и контрольной группах сопоставляли с помощью критерия  $\chi^2$ .

Таблица 1

### ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНИЯ ЗАКОНА ХАРДИ–ВАЙНБЕРГА В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ ГЕНА *IL-4Rα* (rs1801275)

Аллель/генотип	Наблюдаемая частота	Ожидаемая частота	p
A		0,83	
G		0,17	
A/A	41	41	1
A/G	16	16	
G/G	2	2	

Таблица 2

### ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНИЯ ЗАКОНА ХАРДИ–ВАЙНБЕРГА В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ ГЕНА *IL-4Rα* (rs1801275)

Аллель/генотип	Наблюдаемая частота	Ожидаемая частота	$\chi^2$ ; [p]
A		0,67	
G		0,33	
A/A	54	60	3,680; [0,1588]
A/G	75	62	
G/G	8	15	

Таблица 3

### ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ ГЕНА *IL-4Rα* (rs1801275) В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ

Генотип	Основная группа (n=59)	Контрольная группа (n=137)	$\chi^2$	P
A/A	41	54	14,960	0,0006
A/G	16	75		
G/G	2	8		

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы определили, насколько наши выборки близки к тому, чтобы адекватно отражать частоту генотипов в реальных популяциях. Учитывая, что рассматриваемые нами популяции довольно многочисленны и являются более или менее панмиксными, можно ожидать выполнения в них закона Харди–

РЕЦЕССИВНАЯ МОДЕЛЬ НАСЛЕДОВАНИЯ (ТЕСТ  $\chi^2$ ; df=1)

Генотип	Основная группа (n=59)	Контрольная группа (n=137)	$\chi^2$	p	OR	
					значение	95% CI
Генотип <i>A/A</i>	0,695	0,394	14,94	0,0001	3,50	1,82–6,72
Генотип <i>A/G+G/G</i>	0,305	0,606			0,29	0,15–0,55

Вайнберга; т.е. если изучаемые выборки реально отражают свойства целых популяций, тогда наблюдаемая в них частота генотипов не должна статистически значимо отличаться от ожидаемой частоты, рассчитанной по соотношению Харди–Вайнберга.

В табл. 1 и 2 представлены данные, полученные при сравнении наблюдаемой частоты генотипов с ожидаемой, рассчитанной исходя из частоты аллелей. Проверка выполнена с помощью критерия  $\chi^2$ ; при уровне значимости  $p > 0,05$  различия считали статистически недостоверными. Как видно из приведенных данных, уровень значимости  $p$  во всех случаях был  $> 0,05$ . А значит, изученные выборки адекватно отражали частоту генотипов в реальных популяциях и могут служить для их сравнения.

Как видно из табл. 3 в результате исследования получено следующее распределение генотипов: *A/A* – 41 (69,5%) пациент, *A/G* – 16 (27,1%), *G/G* – 2 (3,4%); в контрольной группе: *A/A* – 54 (39,4%) обследованных, *A/G* – 75 (54,8%), *G/G* – 8 (5,8%). При анализе частоты генотипов выявлены достоверные различия между группами пациентов с кожными проявлениями РГНТ на  $\beta$ -лактамы антибиотики и без указаний в анамнезе на подобные побочные реакции.

Мы изучили возможность определения генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* для прогнозирования развития РГНТ на  $\beta$ -лактамы антибиотики. Чувствительность выявления генотипа *A/A* для прогнозирования

развития РГНТ на  $\beta$ -лактамы составила 43%, специфичность – 82%. Прогностическая ценность положительного результата (ppV – positive predictive value) в случае выявления генотипа *A/A* составила 69%, отрицательного результата (negative predictive value – NPV) – 61%.

Отношение шансов (OR) для развития РГНТ при применении  $\beta$ -лактамов у носителей генотипа *A/A* было 3,50 (CI<sub>95%</sub> – в интервале от 1,82 до 6,72) (табл. 4).

Полученные результаты помогут в дальнейшем в поиске предвестников РГНТ, возникающих при применении  $\beta$ -лактамы антибиотиков, а также создании алгоритма прогнозирования указанных РГНТ.

## ВЫВОДЫ

1. Определена частота генотипов по полиморфизму гена *IL-4Rα* (rs1801275) в группе пациентов с кожными проявлениями РГНТ на  $\beta$ -лактамы антибиотики и в контрольной группе.

2. Отмечены статистически значимые различия между контрольной группой и группой пациентов с РГНТ на  $\beta$ -лактамы антибиотики по полиморфизму гена *IL-4Rα* (rs1801275).

Показано, что генотип *A/A* является генетическим фактором риска (OR=3,50 при доверительном интервале 1,82–6,72;  $p=0,0001$ ), предрасполагающим к развитию РГНТ на  $\beta$ -лактамы антибиотики.

## ЛИТЕРАТУРА

- Абдуллин И.М., Баширова Д.К., Визель А.А. и др. Антибиотики в клинической практике. – Казань, ВЭО «Саламат», 1997. – 304 с.
- Новик Г.А. Механизмы аллергических реакций и методы аллергообследования в клинической практике. – СПб., СПбМА 2004. – 76 с.
- Патрушев Л.И. Искусственные генетические системы. Генная и белковая инженерия. – М., Наука, 2004. – 530 с.
- Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. – М., Бионика, 2003. – 208 с.
- Boffini N., Borgiani P., Otsu A. et al. IL-4 receptor alpha chain genetic polymorphism and total IgE levels in the English population: two-locus haplotypes are more informative than individual SNPs // Clin Genet. – 2002; 61 (4): 288–92.
- Evans et al. Risk Factors for Adverse Drug Events: A 10-Year Analysis // Ann. Pharmacother. – 2005; 39: 1161–8.
- Guiant J., Guiant-Rodriguez R., Gastin I. et al. Pharmacogenetic determinants of immediate and delayed reactions of drug hypersensitivity // Curr Pharm. Des. – 2008; 14 (27): 2770–7.