

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ РЕЦИДИВОВ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Гюзель Маратовна Акмалова^{1*}, Сергей Васильевич Чуйкин¹, Галина Ивановна Ронь²,
Нина Дмитриевна Чернышева², Эльвира Сафуановна Галимова³,
Ирина Ришатовна Гилязова³, Эльза Камилевна Хуснутдинова³

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия;

²Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия;

³Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук,
г. Уфа, Россия

Поступила 18.04.2016; принята в печать 29.04.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-381

Цель. Поиск генетических маркёров риска развития красного плоского лишая слизистой оболочки рта и его рецидивов на основании изучения полиморфных вариантов генов фактора некроза опухоли α (*TNFA rs1800630*, *rs1800629*, *rs361525*) и интерлейкина-18 (*IL-18 rs187238*) у пациентов из Волго-Уральского региона России.

Методы. В исследовании применяли стандартные методы молекулярно-генетического анализа. Дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли из лимфоцитов периферической крови методом депротеинизации смесью фенола и хлороформа. Генотипирование изученных полиморфных локусов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. Для выявления ассоциации полиморфных локусов в различных моделях (аддитивной, доминантной, рецессивной, модели сверхдоминирования) использовали метод логистической регрессии.

Результаты. Статистический анализ с использованием логистической регрессии выявил, что полиморфный locus *rs187238* гена *IL-18* ассоциирован с риском развития красного плоского лишая в рецессивной модели ($p=0,042$). Кроме того, показана ассоциация полиморфного локуса *rs187238* гена *IL-18* с риском возникновения рецидивов: генотип *rs187238*C/C* является генетическим маркёром повышенного риска развития рецидивов при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта ($p=0,01$). Анализ ассоциации полиморфных локусов *rs1800630*, *rs1800629*, *rs361525* гена фактора некроза опухоли α с тяжестью течения заболевания и риском развития рецидивов не выявил каких-либо статистически значимых результатов.

Вывод. Результаты, полученные в исследовании, подтверждают вклад генов цитокинов в развитие красного плоского лишая слизистой оболочки рта и возникновение рецидивов заболевания.

Ключевые слова: красный плоский лишай слизистой оболочки рта, цитокины, полиморфные варианты генов, генетический маркёр риска, рецидив заболевания.

GENETIC MARKERS OF PREDISPOSITION TO ORAL LICHEN PLANUS RECURRENCE DEVELOPMENT

G.M. Akmalova¹, S.V. Chuykin¹, G.I. Ron², N.D. Chernysheva², E.S. Galimova³, I.R. Gilyazova³, E.K. Khusnutdinova³

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

³Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Science Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

Aim. To search for genetic markers of oral lichen planus development and recurrence risk based on the study of polymorphic variants of tumor necrosis factor α (*TNFA rs1800630*, *rs1800629*, *rs361525*) and interleukin-18 (*IL-18 rs187238*) genes in patients from the Volga-Ural region of Russia.

Methods. Standard methods of molecular genetic analysis were used in the study. Deoxyribonucleic acid was isolated from peripheral blood lymphocytes by deproteinization with phenol and chloroform. Genotyping of studied polymorphic loci was performed by real time polymerase chain reaction using TaqMan-competing probes. In order to identify the association of polymorphic loci in different models (additive, dominant, recessive, overdominant) the method of logistic regression was used.

Results. Statistical analysis using logistic regression revealed that polymorphic locus *rs187238* in *IL-18* gene is associated with the risk of lichen planus development in a recessive model ($p=0,042$). In addition, the association of a polymorphic locus *rs187238* in *IL-18* gene with the recurrence risk was described: *rs187238*C/C* genotype is a genetic marker of increased risk of oral lichen planus recurrence ($p=0,01$). Analysis of the association of polymorphic loci *rs1800630*, *rs1800629*, *rs361525* in tumor necrosis factor α gene with the disease severity and the recurrence risk did not reveal any statistically significant results.

Conclusion. The study results confirm the cytokine genes contribution to the oral lichen planus development and disease recurrence.

Keywords: oral lichen planus, cytokines, polymorphic variants of genes, genetic risk marker, disease recurrence.

Красный плоский лишай (КПЛ) слизистой оболочки полости рта (СОП) представляет собой хроническое воспалительное заболевание, поражающее слизистую оболочку

полости рта, иногда в комбинации с поражениями кожи, половых органов и ногтей. В общей структуре дерматологической заболеваемости КПЛ составляет от 1,5 до 2,4%, а среди болезней СОП — около 35% [1].

Развитие КПЛ, как и других многофак-

торных заболеваний, определяется сложным сочетанием генетических факторов и неблагоприятных факторов окружающей среды.

Клинически, КПЛ СОР может проявляться различными формами. Согласно классификации А.Л. Машкиллейсона, различают шесть клинических форм КПЛ СОР: типичную, гиперкератотическую, экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную, буллезную и атипичную. Гистологически КПЛ характеризуется плотной субэпителиальной инфильтрацией лимфоцитов, увеличением количества интраэпителиальных лимфоцитов и дегенерацией базальных кератиноцитов [12].

Пероральные поражения КПЛ бывают стойкими, редко подвергаются самостоятельной ремиссии и имеют потенциал для злокачественной трансформации. Хотя этиопатогенез КПЛ СОР до сих пор не установлен, существуют убедительные доказательства того, что центральную роль в патогенезе заболевания играет нарушение иммунной регуляции, в которой участвуют как антиген-специфические, так и неспецифические механизмы [12]. Нарушение иммунной регуляции приводит к активации ряда физиологически активных веществ непосредственно в месте поражения и возникновению воспаления.

Воспаление развивается в результате комплексного взаимодействия между различными клетками (дендритными, эпителиальными, лимфоцитами, мастоцитами, базофилами, эозинофилами), которые синтезируют множество медиаторов воспаления — цитокины, хемокины и др.

Цитокины — семейство полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, регулирующих индивидуальное развитие, физиологические функции и защитные реакции организма. Цитокины функционируют в качестве ключевых сигнальных молекул во взаимодействии между клетками, связываясь со специфическими рецепторами на клетках-мишенях и инициируя внутриклеточный каскад сигнализации, приводящий к изменениям фенотипа и функций клеток-мишеней [11].

По результатам ряда исследований сообщают, что полиморфные варианты генов цитокинов у пациентов с КПЛ могут быть ассоциированы с предрасположенностью к развитию заболевания [10]. Однако, несмотря на многочисленность генетических исследований, касающихся КПЛ СОР, полученные результаты противоречивы, плохо

воспроизводятся в последующих работах и характеризуются наличием выраженных межэтнических различий.

Широкая вариабельность клинических проявлений заболевания свидетельствует о необходимости изучения как общих генетических факторов риска развития КПЛ СОР, так и факторов, предрасполагающих к определённым клиническим вариантам течения заболевания. В связи с этим актуальна идентификация факторов риска развития КПЛ СОР, позволяющих предсказывать вероятность развития заболевания и его рецидивов и разрабатывать профилактические мероприятия с учётом индивидуальных особенностей больного.

В свете того, что генетические факторы, вызывающие дисбаланс синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также нарушение баланса в системе Th1/Th2 иммунного ответа играют важную роль в формировании предрасположенности к развитию данного заболевания, целью настоящего исследования был поиск генетических маркёров риска развития КПЛ СОР и его рецидивов на основании изучения полиморфных вариантов генов *TNFA* (*rs1800630*, *rs1800629*, *rs361525*) и *IL-18* у пациентов из Волго-Уральского региона России.

Исследование проведено на базе лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук. В работе использованы образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) 93 неродственных пациентов с КПЛ в возрасте от 32 до 78 лет (средний возраст $54 \pm 1,4$ года), проживающих в Волго-Уральском регионе России.

Все обследованные были женщинами русской этнической принадлежности и являлись пациентками стоматологической клиники Уральского государственного медицинского университета и стоматологической поликлиники Башкирского государственного медицинского университета. Диагноз установлен на основании данных клинического, общелабораторного и дополнительных методов исследования.

Контрольная группа состояла из 163 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту и этнической принадлежности с больными и не имеющих отягощённой наследственности по изучаемому заболеванию.

В зависимости от формы заболевания пациентки были разделены на три группы: с типичной формой (24 человека), эрозив-

Таблица 1

Последовательности праймеров и зондов, использованных для проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

Ген, полиморфный вариант	Замена	Праймеры и зонды	Длина продукта, п.о.	Температура отжига, °C
<i>IL-18</i> , <i>rs187238</i>	C/G	FJ: TGGCAGAGGATACGAGTA, 62.6C RJ: GCTTCTAATGGACTAAGGAGG, 63.3C FAM-catgAaAtCtTtcttccgt-BHQ-1, 66.0C VIC-catgAaAtGtTtcttccgt-BHQ-2, 66.6C	158	58
<i>TNFα</i> , <i>rs1800630</i>	A/C	FJ: GGTAGGAGAATGTCCAG, 58.8C RJ: GTCCCTGTATTCCATA, 57.6C FAM-accCccAcTtAacga-BHQ-1, 65.5C VIC-accCccCcTtAacga-BHQ-2, 68.5C	127	60
<i>TNFα</i> , <i>rs361525</i>	G/T	FJ: CCTACACACAAATCAGTCA, 60.6C RJ: CAAGCATCAAGGATACCC, 61.0C FAM-ctGcTcGAtTccg-BHQ-1, 68.7C VIC-ctGcTcTgAtTccg-BHQ-2, 64.9C	90	60

Примечание: п.о. — пар оснований; IL-18 — интерлейкин-18; TNFα — фактор некроза опухоли α.

но-язвенной (43 человека) и экссудативно-гиперемической (25 человек). Учитывая тот факт, что заболевание характеризуется наличием тяжело протекающих клинических форм, длительностью течения и рецидивами, мы разделили исследуемую нами группу больных на две подгруппы — с наличием рецидивов и их отсутствием.

Для исследования применяли стандартные методы молекулярно-генетического анализа. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом депротеинизации смесью фенола и хлороформа. Генотипирование изученных полиморфных локусов проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов на приборе CFX 96™Real-Time Cycler (BioRad, США).

ПЦР синтеза ДНК проводили в 10 мкл общего объема смеси, содержащей 2 мкл универсального буфера [670 mM Tris-HCl (pH=8,8); 0,1% Tween-20, 2 mM dNTPs, 10 mM праймеров, 5 mM зондов], 0,2 мкл Taq-полимеразы и 30 нг геномной ДНК в следующих условиях: начальная денатурация — 2 мин при 95 °C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 94 °C — 10 с, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60 °C — 1 мин (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции флуорофоров).

Последовательности праймеров и зондов приведены в табл. 1. О наличии того или иного аллеля полиморфного локуса судили по усилению интенсивности флуоресценции соответствующих красителей FAM и VIC.

Статистический анализ проводили с использованием расчёта показателя отношения шансов (OR — от англ. odds ratio). При всех использованных методах анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для выявления ассоциации полиморфных локусов в различных моделях (аддитивной, доминантной, рецессивной, модели сверхдоминирования) использовали метод логистической регрессии. Гипотезу о значимости независимых факторов проверяли на основе коэффициента t статистики и уровня значимости (p) для коэффициента t . Экспоненту отдельного коэффициента регрессии (β) интерпретировали как OR для логистической модели с расчётом 95% доверительного интервала (CI — от англ. confidence interval).

Лучшую модель выбирали с использованием информационного критерия Акайке (AIC — от англ. Akaike's information criterion). Для каждого локуса, показавшего статистически значимые различия с контролем ($p_{adj} < 0,05$), выбирали модели с наименьшим значением AIC.

Анализ неравновесия по сцеплению и гаплотипический анализ проведены с помощью программы Haploview 4.2. Частоты гаплотипов оценивали с помощью EM-алгоритма, неравновесие по сцеплению (LD) между парами оснований нуклеотидов — с помощью коэффициента D' , предложенного Левонтином, и коэффициента корреляции r^2 Пирсона, предусмотренных программным обеспечением Haploview 4.2.

Во всех обследованных группах проведён анализ частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов цитокинов — ин-

Таблица 2

Распределение частот генотипов изученных полиморфных локусов генов интерлейкина-18 (IL-18) и фактора некроза опухоли α (TNF α) у больных красным плоским лишаём слизистой оболочки полости рта (КПЛ СОР) и здоровых индивидов

Ген	Генотип	Пациенты с различными формами КПЛ СОР, абс. (%)			Контроль, абс. (%)
		Типичная	Эрозивно-язвенная	Экссудативно-гиперемическая	
IL-18 (rs187238)	GG	17 (73,91%)	16 (37,21%)	11 (45,83%)	80 (49,08%)
	GC	6 (26,09%)	13 (30,23%)	10 (41,67%)	66 (40,49%)
	CC	0	14 (32,56%)	3 (12,5%)	17 (10,43%)
TNF α (rs1800629)	GG	20 (83,3%)	38 (88,4%)	23 (96%)	143 (87,7%)
	AG	4 (16,7%)	5 (11,6%)	1 (4%)	20 (12,3%)
	AA	0	0	0	0
TNF α (rs1800630)	CC	19 (79,2%)	32 (74,4%)	15 (60%)	109 (66,9%)
	AC	3 (12,5%)	7 (16,3%)	9 (36%)	46 (28,2%)
	AA	2 (8,3%)	4 (9,3%)	1 (4%)	8 (4,9%)
TNF α (rs361525)	GG	20 (83,3%)	40 (93%)	23 (96%)	145 (89%)
	AG	4 (16,7%)	3 (7%)	1 (4%)	18 (11%)
	AA	0	0	0	0

Примечание: IL-18 — интерлейкин-18; TNF α — фактора некроза опухоли α .

терлейкина-18 (IL-18 — от англ. interleukin) и фактора некроза опухоли α (TNF α — от англ. tumor necrosis factor α), результаты представлены в табл. 2.

Ассоциация полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 с развитием КПЛ СОР. При анализе распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 в группах больных КПЛ СОР и здоровых индивидов отмечены различия по распределению частоты генотипа rs187238*C/C, который встречался у 10,43% здоровых индивидов и 19,78% пациентов с КПЛ СОР. Однако эти различия не достигали уровня статистической значимости, демонстрируя лишь общую тенденцию ($p=0,059$).

Статистический анализ с использованием логистической регрессии показал, что полиморфный locus rs187238 гена IL-18 ассоциирован с риском развития КПЛ в рецессивной модели ($p=0,042$, OR=2,12, 95% CI=1,03–4,35, AIC=331,3).

Показана ассоциация полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 с типичной формой КПЛ в доминантной модели ($p=0,02$, OR=0,34, 95% CI=0,13–0,91, AIC=116,7) и эрозивно-язвенной формой в рецессивной модели ($p=0,0008$, OR=4,15, 95% CI=1,84–9,34, AIC=203,8).

Отсутствие ассоциации полиморфных локусов rs1800630, rs1800629, rs361525 гена TNF α с развитием КПЛ СОР. Анализ частоты аллелей и генотипов однонуклеотидных полиморфных вариантов rs1800630, rs1800629, rs361525 в гене TNF α у больных КПЛ СОР и в контроле не выявил между ними существенных различий. Частота ал-

леля rs1800630*C у больных русской этнической принадлежности составила 81%, в контроле — 82%.

Генотип rs1800630*C/C встречался в контроле чаще, чем у больных, — в 72 и 67% случаев соответственно, но различия не достигали статистической значимости ($p>0,05$). Частоты генотипа rs1800630*A/A в сравниваемых группах также практически не различались и составили 5% у больных КПЛ СОР и 8% в контроле.

Статистически значимых различий не обнаружено и при сравнении групп больных КПЛ СОР и контроля по полиморфному локусу rs1800629 гена TNF α . Аллель rs1800629*G встречался у больных с частотой 94%, в контроле — 95%. Генотип rs1800629*G/G был наиболее частым как у пациенток с КПЛ СОР, так и в контрольной группе (88 и 89% соответственно). Аллель rs1800629*A был редким и встречался у 6% больных и 5% представителей контрольной группы. Генотип rs21800629*A/A не встречался ни у больных, ни в контроле.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs361525 гена TNF α также не обнаружил статистически значимых различий между больными КПЛ СОР и контрольной группой ($p>0,05$). Наиболее частым как у больных, так и в контроле был генотип rs361525*G/G (89 и 91% соответственно). Генотип rs361525*A/A не был выявлен ни в группе больных, ни в контрольной группе.

Анализ сцепления полиморфных локусов rs1800630, rs1800629, rs361525 гена TNF α в исследованных группах русской эт-

нической принадлежности показал, что все локусы находятся в неравновесии по сцеплению и входят в состав одного гаплотипического блока. Почти полное неравновесие по сцеплению выявлено для полиморфных локусов *rs1800629* и *rs361525* ($D'=99,9\%$), *rs1800629* и *rs1800630* ($D'=99,4\%$). Наиболее частым как в группе больных, так и в группе контроля был гаплотип CGG полиморфных локусов *rs1800630*, *rs1800629* и *rs361525*, который встречался с частотой 74,9 и 76,9% соответственно. Самым редким был гаплотип CAG, который был выявлен у 0,61% больных и 1% здоровых людей.

Анализ ассоциаций изученных полиморфных локусов генов *IL-18*, *TNFA* в зависимости от наличия/отсутствия рецидивов заболевания. Для того чтобы оценить вклад изученных полиморфных локусов генов цитокинов в развитие рецидивирующего и не рецидивирующего КПЛ СОР, каждую из групп больных с этими формами сравнивали с выборкой контроля.

При анализе полиморфного локуса *rs187238* гена *IL-18* обнаружено, что генотип *rs187238**C/C гена *IL-18* статистически значимо чаще встречался в группе больных с рецидивами заболевания (24,2%) по сравнению со здоровыми (10,4%) и являлся генетическим маркером риска развития рецидивов при КПЛ СОР ($p=0,01$, OR=2,74, 95% CI=1,27–5,91, AIC=262,5).

Нами также был выполнен анализ ассоциации полиморфных локусов *rs1800630*, *rs1800629*, *rs361525* с тяжестью течения заболевания и риском развития рецидивов, однако статистически значимых различий между исследованными выборками больных и соответствующего контроля не обнаружено.

В данной работе проведён анализ ассоциаций полиморфных локусов генов цитокинов (*TNFA*, *IL-18*) с риском развития КПЛ СОР и возникновением рецидивов заболевания. В результате исследования выявлена ассоциация с КПЛ СОР полиморфного локуса *rs187238* гена *IL-18*.

IL-18 служит плеiotропным провоспалительным цитокином, который стимулирует синтез других цитокинов, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, участвует в формировании клеточного и гуморального, а также врождённого и приобретённого ответов [9]. Первоначально *IL-18* был идентифицирован как фактор, индуцирующий синтез интерферона γ (IGIF).

IL-18 в основном производится макрофа-

гами и незрелыми дендритными клетками во время острых иммунных реакций, но также может синтезироваться различными иммунными и неиммунными клетками, в том числе Т- и В-клетками, эпителиальными клетками, клетками коры надпочечников, астроцитами и кератиноцитами [4].

У человека ген *IL-18* расположен на хромосоме 11 в области 11q22.2–q22.3. Ген состоит из 6 экзонов и 5 интронов. Исследованный нами полиморфный вариант *rs187238* расположен в первом интроне гена. Из предыдущих исследований известно, что *rs187238* и *rs1946518* влияют на активность гена *IL-18* [4].

Из-за отсутствия классической последовательности сигналов, необходимых для секреции *IL-18*, первоначально синтезируется его неактивный предшественник, который представляет собой негликозилированный протеин, состоящий из 193 аминокислот (24 кДа). Зрелая форма *IL-18* (18 кДа) образуется после обработки предшественника ферментом каспазой-1 [10].

Хотя механизмы активности *IL-18* при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях изучены достаточно хорошо, на сегодняшний день существует лишь несколько исследований, касающихся роли *IL-18* в возникновении КПЛ СОР. Выявлено, что в СОР, поражённой КПЛ, экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) *IL-18* лишь незначительно отличается от таковой в нормальной слизистой оболочке, однако статистически значимое повышение уровня белка *IL-18* обнаруживают как в сыворотке крови, так и в слюне пациентов с КПЛ СОР [14].

Кроме того, концентрации *IL-18* в этих жидкостях у больных КПЛ СОР положительно коррелируют с тяжестью заболевания, что свидетельствует о ценности маркера для прогнозирования течения КПЛ СОР [14]. Также показано, что полиморфизм промоторной области гена *IL-18* (*-137G/G*) ассоциирован с развитием наиболее тяжёлой эрозивной формы КПЛ СОР и приводит к повышенному синтезу *IL-18* в сыворотке крови пациентов, предполагая, что повышенная экспрессия данного цитокина может иметь свой генетический фон, который, возможно, участвует в патогенезе КПЛ СОР [3].

В результате нашего исследования у русских пациенток показана ассоциация полиморфного локуса *rs187238* гена *IL-18* с развитием КПЛ СОР в рецессивной модели ($p=0,042$, OR=2,12, 95% CI=1,03–4,35,

AIC=331,3). Анализ ассоциаций данного локуса с учётом формы заболевания также выявил ассоциацию полиморфного локуса *rs187238* гена *IL-18* с эрозивно-язвенной формой в рецессивной модели ($p=0,0008$, OR=4,15, 95% CI=1,84–9,34, AIC=203,8).

Кроме того, показано, что полиморфный локус *rs187238* гена *IL-18* ассоциирован с риском развития рецидивов КПЛ СОР ($p=0,01$, OR=2,74, 95% CI (1,27–5,91).

TNF α — полифункциональный цитокин, участвующий в реализации воспалительной реакции и иммунного ответа. TNF α секретируется главным образом макрофагами, дендритными клетками, В- и NK-клетками, нейтрофилами и Т-лимфоцитами. По сравнению с другими цитокинами TNF α — наиболее широко исследуемый ген при КПЛ.

К настоящему времени известно, что у больных КПЛ СОР повышен уровень TNF α в сыворотке крови, слюне, биоптате очагов поражения слизистой оболочки ротовой полости, кератиноцитах воспалённых десен, CD4 $^{+}$ Т-клетках и дегранулированных тучных клетках очагов поражений [10].

Выявлено, что гиперэкспрессия TNF α в поражённой слизистой оболочке может ингибироваться глюкокортикоидом, таким как 0,1% флуоцинолона ацетонид, демонстрируя, что повышенный уровень экспрессии TNF α может быть ассоциирован с иммунопатогенезом КПЛ СОР [13]. Различные типы клеток, включая кератиноциты, тучные клетки, CD4 $^{+}$ Т-клетки, идентифицированы как источники гиперактивного производства TNF α в тканях, поражённых КПЛ [15].

Известно, что TNF α — ключевой провоспалительный цитокин с широким спектром биологических функций. Он оказывает иммуномодулирующее действие на многие типы иммунных клеток, служит хемоаттрактантом для нейтрофилов и стимулирует фагоцитоз у макрофагов, а также активирует клетки эндотелия.

Ген TNF α картирован на коротком плече хромосомы 6 (6p21.1–21.3) в пределах третьего кластера генов главного комплекса гистосовместимости. Экспрессия TNF α регулируется как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях.

Полиморфный вариант $-308G>A$ гена TNF α (*rs1800629*) влияет на связывание транскрипционных факторов с промотором и ассоциирован с повышенной экспрессией гена TNF α *in vitro*. Полиморфный локус $-308G>A$ гена TNF α исследовали многократно в различных популяциях на наличие

ассоциации с различными дерматологическими заболеваниями, в том числе с КПЛ СОР, однако результаты этих исследований достаточно противоречивы [10].

Так, многие авторы сообщали о более высоких частотах аллеля *rs1800629*A* у пациентов с КПЛ СОР (наличие генотипов *rs1800629*G/A* или *rs1800629*A/A*) по сравнению с контролем, но существуют исследования, в результате которых не обнаруживали статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей у больных КПЛ по сравнению с контрольными индивидами [3, 5, 6, 9].

В метаанализе, проведённом Jin с соавт., анализ ассоциации полиморфного варианта *rs1800629* гена TNF α с риском развития КПЛ не обнаружил каких-либо статистически значимых различий [8]. Более того, при анализе групп КПЛ и КПЛ СОР по отдельности с учётом этнической принадлежности и наличия/отсутствия у пациентов вируса гепатита С авторы не обнаружили значимых ассоциаций с риском развития заболевания у носителей генотипов AA+GA по сравнению с носителями генотипа GG, однако выявили, что риск развития КПЛ СОР был выше среди людей, происходивших от смешанных этнических браков и не имеющих вируса гепатита С. Тем не менее, авторы в заключении статьи заявили, что полученные ими результаты требуют дальнейшей валидации [8].

I. Kimkong и соавт. изучали три полиморфных варианта в гене TNF α (*rs1800630*, *rs1800629*, *rs361525*) у пациентов с КПЛ СОР тайской этнической принадлежности и в контрольной группе тайцев и обнаружили ассоциацию полиморфного варианта *rs1800629* с развитием КПЛ СОР: генотип *rs1800629*A/A* был генетическим маркёром повышенного риска развития заболевания (OR=10,93; 95% CI=1,21–251,9), в то время как два других полиморфных варианта (*rs1800630* и *rs361525*) гена TNF α не показали каких-либо статистически значимых различий между пациентами с КПЛ СОР и здоровыми индивидами [9].

Кроме того, полиморфный вариант *rs1800629* гена TNF α был ассоциирован с повышенным риском развития заболевания у населения Саудовской Аравии и Тайваня [2, 7]. В данном исследовании не было выявлено ассоциации полиморфных вариантов *rs1800629*, *rs1800630*, *rs361525* гена TNF α с риском развития КПЛ СОР у русских.

Таким образом, существование межэтнических различий в распределении частот

генотипов и аллелей полиморфных локусов многих генов подтверждает необходимость проведения анализа ассоциаций с риском развития заболеваний в каждой этнической группе.

ВЫВОД

В результате проведённого исследования обнаружено, что полиморфный вариант *rs187238* гена *IL-18* ассоциирован с риском развития красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и его рецидивов у индивидов русской этнической принадлежности. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования сети генов цитокинов и их регуляторной роли в возникновении и развитии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова И.В., Недосеко В.Б., Ломиашвили Л.М. *Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ*. М.: Медкнига: Стоматология. 2008; 117–130 с. [Anisimova I.V., Nedoseko V.B., Lomiashvili L.M. *Klinika, diagnostika i lechenie zabolevaniy slizistoy obolochki rta i губ*. (The clinical picture, diagnosis and treatment of the mouth and lips mucous membranes diseases.) Moscow: Medkniga: Stomatologiya. 2008; 117–130 p. (In Russ.)]
2. Al-Mohaya M.A., Al-Harhi F., Arfin M., Al-Asmari A. *TNF- α , TNF- β and IL-10 gene polymorphism and association with oral lichen planus risk in Saudi patients*. *J. Appl. Oral Sci.* 2015; 23 (3): 295–301.
3. Bai J., Zhang Y., Lin M. et al. *Interleukin-18 gene polymorphisms and haplotypes in patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese cohort*. *Tissue Antigens*. 2007; 70: 390–397.
4. Boraschi D., Dinarello C.A. *IL-18 in autoimmunity: review*. *Eur. Cytokine Netw.* 2006; 17: 224–252.
5. Carrozzo M., Dametto E., Fasano M.E. et al. *Cytokine gene polymorphisms in hepatitis C virus-related oral lichen planus*. *Exp. Dermatol.* 2007; 16: 730–736.
6. Chauhan I., Beena V.T., Srinivas L. et al. *Association of cytokine gene polymorphisms with oral lichen planus in Malayalam-speaking ethnicity from South India (Kerala)*. *J. Interferon Cytokine Res.* 2013; 33: 420–427.
7. Hsu H.J., Yang Y.H., Shieh T.Y. et al. *Role of cytokine gene (interferon- γ , transforming growth factor- β 1, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-10) polymorphisms in the risk of oral precancerous lesions in Taiwanese*. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2014; 30 (11): 551–558.
8. Jin X., Wang J., Zhu L. et al. *Association between -308 G/A polymorphism in TNF- α gene and lichen planus: a meta-analysis*. *J. Dermatol. Sci.* 2012; 68: 127–134.
9. Kimkong I., Hirankarn N., Nakkuntod J., Kitkumthorn N. *Tumour necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to oral lichen planus*. *Oral Dis.* 2011; 17: 206–209.
10. Lu R., Zhang J., Sun W. et al. *Inflammation-related cytokines in oral lichen planus: an overview*. *J. Oral Pathol. Med.* 2015; 44: 1–14.
11. Preshaw P.M., Taylor J.J. *How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis?* *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38 (11): 60–84.
12. Sugerman P.B., Savage N.W., Walsh L.J. et al. *The pathogenesis of oral lichen planus*. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 2002; 13: 350–365.
13. Thongprasom K., Dhanuthai K., Sarideechaigul W. et al. *Expression of TNF-alpha in oral lichen planus treated with fluocinonone acetone 0.1%*. *J. Oral Pathol. Med.* 2006; 35: 161–166.
14. Zhang Y., Liu W., Zhang S. et al. *Salivary and serum interleukin-18 in patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese population*. *Inflammation*. 2012; 35: 399–404.
15. Zhou G., Xia K., Du G.F. et al. *Activation of nuclear factor kappa B correlates with tumor necrosis factor-alpha in oral lichen planus: a clinicopathologic study in atrophic-erosive and reticular form*. *J. Oral Pathol. Med.* 2009; 38: 559–564.