

EUROPEAN JOURNAL OF
MOLECULAR MEDICINE



European Journal of Molecular medicine

Volume 4, No.4, August 2024

Internet address: <http://ejournals.id/index.php/EJMM/issue/archive>

E-mail: info@ejournals.id

Published by ejournals PVT LTD

DOI prefix: 10.52325

Issued Bimonthly

Potsdamer Straße 170, 10784 Berlin, Germany

Requirements for the authors.

The manuscript authors must provide reliable results of the work done, as well as an objective judgment on the significance of the study. The data underlying the work should be presented accurately, without errors. The work should contain enough details and bibliographic references for possible reproduction. False or knowingly erroneous statements are perceived as unethical behavior and unacceptable.

Authors should make sure that the original work is submitted and, if other authors' works or claims are used, provide appropriate bibliographic references or citations. Plagiarism can exist in many forms - from representing someone else's work as copyright to copying or paraphrasing significant parts of another's work without attribution, as well as claiming one's rights to the results of another's research. Plagiarism in all forms constitutes unethical acts and is unacceptable. Responsibility for plagiarism is entirely on the shoulders of the authors.

Significant errors in published works. If the author detects significant errors or inaccuracies in the publication, the author must inform the editor of the journal or the publisher about this and interact with them in order to remove the publication as soon as possible or correct errors. If the editor or publisher has received information from a third party that the publication contains significant errors, the author must withdraw the work or correct the errors as soon as possible.

OPEN ACCESS

Copyright © 2024 by Thematics Journals of Applied Sciences

CHIEF EDITOR

Serikuly Zhandos PhD,

Associate Professor, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

EDITORIAL BOARD

Bob Anderson

ImmusanT, *USA*

Marco Bruno

Erasmus Medical Center,
The Netherlands

Antoni Castells

Hospital Clinic
Barcelona, Spain

Giacomo Caio

University of Ferrara, *Italy*

Michael Farthing

St George's Hospital Medical
School, *UK*

Carmelo Scarpignato

University of Parma,
Italy

Geriatric Medicine

Ian Cameron

The University of Sydney,
Australia

Sutthichai Jitapunkul

Chulalongkorn University,
Thailand

Juulia Jylhävä

Karolinska Institute, *Sweden*

Kenneth Rockwood

Dalhousie University,
Canada

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА rs2275913 ГЕНА IL17A В РАЗВИТИИ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ИММУННОЙ
ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЕ У ДЕТЕЙ**

**Ирискулов Б.У.,
Хусанова Д.З.,
Клевлеева А.Р.,
Нуриддинов Н.А.,
Хусанов Р.А.**

Ташкентская медицинская академия
Республиканская специализированная
научно-практическая медицинский центр гематологии.
Университет Алфраганус

Среди тромбоцитопений иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) в среднем составляет 40 %, обусловлена образованием аутоантител класса IgG рецептору тромбоцитов гликопротеину IIb/IIIa или гликопротеину IIb/IX, локализованных на мембране тромбоцитов [1, 2]. Антитромбоцитарные антитела действуют как опсоины, распознаваемые Fc-рецептором для IgG, экспрессированным фагоцитами, что приводит к усиленному разрушению тромбоцитов. Заболеваемость ИТП у детей составляет 1,9-6,4 на 100000 в год, частота хронизации ИТП достигает 13-36 % детей [1, 7]. Важную роль в реализации иммунных и воспалительных процессов в организме человека играют гены цитокинов, полиморфные изменения в которых приводят к нарушениям регуляции воспалительного процесса, иммунного ответа и развитию аутоиммунных заболеваний [2, 3, 18, 20]. В исследованиях ряда авторов доказано, что в реализации тяжелых геморрагических проявлений ИТП важную функцию выполняют активированные лимфоциты [2, 11, 13]. Они продуцируют интерлейкины (IL) IL17A, IL17F, IL23R, являющиеся основным медиатором клеточного иммунитета. Полиморфизмы генов IL17A, IL17F, IL23R приводит к развитию аутоиммунных заболеваний, в том числе и ИТП. Интерлейкин-17A (IL-17A), IL-17A-продуцирующие Т-хелперные клетки-17 (Th17) и IL-17A-продуцирующие ?? Т-клетки (??T17) являются ключевыми медиаторами воспалительной патологии и играют важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний [9]. Экспрессию гена IL-17A можно активировать путем стимуляции мощным IL-23, что приводит к дифференцировке Th17 и активному высвобождению цитокинов семейства IL-17 в лимфоцитах Т-линии [5, 9, 19, 21, 22]. IL17A играет ключевую роль в иммунитете хозяина и воспалении тканей, повышает устойчивость хозяина к широкому спектру инфекций, индуцируя выработку воспалительных хемокинов и цитокинов макрофагами и нейтрофилами [4, 15].

Нарушения в регуляторных участках структуры гена, происходящие вследствие замены единичных нуклеотидов (SNP) чаще всего, приводят к изменению его биологической функции, в частности к снижению или повышению их продукции, зависящей от локализации позиции замены нуклеотидной последовательности. Учитывая ключевую роль IL17A в иммунной регуляции, особенно в модуляции баланса между Th17 и Treg, а также в организации дифференцировки и активации клеток Th17 [5, 11, 13], наше исследование было сосредоточено на распространенном полиморфизме гена IL17A, а именно rs2275913. Этот

полиморфизм потенциально может влиять на экспрессию и функцию IL17A, оказывать влияние на иммунные реакции, имеющие отношение к патогенезу ИТП.

Цель исследования: изучение патогенетических взаимосвязей между полиморфизмом гена IL17A rs2275913 с течения иммунной тромбоцитопенической пурпуры у больных детей различных возрастных групп.

Материал и методы исследования.

В нашем исследовании полиморфизма 197G>A (rs2275913) в гене IL17A был изучен и генетически проанализирован у 90 больных с ИТП (основная группа) и 85 здоровых лиц (контрольная группа), в возрасте от 1 года до 17 лет, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении в научно-практическом центре гематологии и трансфузиологии МЗ РУз. Из них 51 девочек и 39 мальчиков. Течение ИТП определяли на основании МКБ-10. Больные в зависимости от течения были разделены на следующие группы: острое течение (ОТ=61), хроническое течение (ХТ=9), хроническое рецидивирующее течение (ХРТ=8) и затяжное течение (ЗТ=12) [1]. Определяли гематологические и костно-мозговые показатели, показатели гемостаза, содержание иммуноглобулинов. Исследование полиморфизма 197G>A (rs2275913) гена IL17A было проведено в лаборатории отдела молекулярной медицины и клеточных технологий НПЦ гематологии и переливания крови под руководством д.м.н. профессора Бабаева К.Т. Для этого была использована система "SNP-экспресс", основанная на выявлении мутации (полиморфизма) в геноме человека. Для выделения геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови применили модифицированный метод фенольно-хлороформной экстракции и коммерческий набор "РНК/ДНК-сорб" ООО "ИнтерЛабСервис" (Россия). Концентрации очищенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (NanoDropTechnologies, США) при длине волны A260/280 нм. Чистота всех образцов ДНК пациентов и представителей контрольной группы, составила, в пределах - 1.7/1.8. Тестирование полиморфизма 197G>A (rs2275913) гена IL17A проводили на приборе Rotor Gene Q (Quagen, Германия), методом аллельспецифичной ПЦР в формате Real-Time, с использованием коммерческого набора фирмы (ЗАО "Синтол", Россия) и "ГеноТехнология" (Москва, Россия) разработанного на основе с праймеров и аллель-специфических гибридизационных зондов Applied Biosystems 2720 (США). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ "OpenEpi 2019, Version 9.3".

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования полиморфизма n.197G>A (rs2275913) в гене IL17A показали, что частота аллеля дикого типа (G) и минорного аллеля (A) в основной группе составили 77,2 и 22,8 %, тогда как в контрольной группе - 86,5 и 13,5 %, соответственно. Аналогичным образом, распределение генотипов, относящихся к полиморфизму 197G>A в гене IL17A, в основной группе исследования показало, что 67,8 % детей были носителями гомозиготного генотипа GG дикого типа, при этом 18,9 % обладали гетерозиготным генотипом GA, а 13,3 % имели гомозиготный генотип GG. гомозиготный генотип AA. Напротив, в контрольной группе эти доли составили 76,5; 20,0 и 3,5 %, соответственно (см. табл. 1).

Распределение аллелей и генотипов по полиморфизму 197G>A (rs2275913) гена IL17A в популяционной выборке и в группе пациентов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) с помощью точного теста Фишера. В исследуемой группе больных ИТП наблюдалась тенденция к увеличению наблюдаемой частоты неблагоприятного генотипа А/А по сравнению с ожидаемыми

значениями (0,05% против 0,13% соответственно). Более того, наблюдаемое распределение этого генотипа не соответствует ожидаемым частотам распределения ($P < 0,05$). Наблюдаемая частота нормального генотипа GG оказалась статистически незначимо выше, по сравнению с теоретическим значением (0,68 против 0,60, соответственно; $P > 0,05$). Для гетерозиготного генотипа G/A выявлен очень высокий уровень теоретической гетерозиготности (от 0,19 и 0,35, соответственно). Наблюдаемое несоответствие между генотипами гетерозиготного и минорного типа по сравнению с ожидаемыми результатами позволяет предположить потенциальное отклонение в распределении генотипов среди детей с ИТП по сравнению с нормальным популяционным распределением исследуемого полиморфизма. Это наблюдаемое отклонение от ожидаемой картины распределения может указывать на потенциальную связь с уменьшением продолжительности жизни, поскольку в наше исследование были включены только дети. В этом возрасте распространенность гетерозиготных и гомозиготных генотипов AA может превысить ожидания. Мы предположили, что, если эти генотипы демонстрируют отрицательную корреляцию с долголетием, их доля может уменьшиться в старших возрастных группах и за счет уменьшения процента носителей генотипов GA и AA в популяции, в то время как генотип дикого типа (GG) будет увеличиваться, наблюдаемые результаты полиморфизма 197G>A гена IL17A более близки к ожидаемым результатам.

С другой стороны, распределение аллелей и генотипов полиморфизма 197G>A (rs2275913) гена IL17A в контрольной группе также проверялось на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (HW). Полиморфизм 197G/A (rs2275913) гена IL17A в группе контроля характеризовался очень низкой частотой функционально неблагоприятного генотипа AA. В популяционной группе несмотря на отчетливые различия ожидаемой и наблюдаемой частоты неблагоприятного генотипа AA (0,04 против 0,02) статистический анализ показал, что такие различия имеют недостоверный характер ($P > 0,05$). Наблюдаемая частота GG генотипа оказалась статистически недостоверно немного выше, по сравнению с теоретическим значением (0,76 против 0,75, соответственно; $P > 0,05$). Частота GA генотипа в группе контроля недостоверно выше, чем ожидаемая (0,20 и 0,23 %, соответственно, $\chi^2 = 0,42$; $p > 0,05$).

Таблица 1

Значимость полиморфизма 197G>A гена IL17A и 1142G>A гена IL23R в развитии ИТП у детей

Виды полиморфизма	Аллели и генотипы	Основная группа, n=90		Контрольная группа, n=85		OR	95%CI	χ^2	p value
		n	%	n	%				
IL17A rs2275913	G	139	77,2	147	86,5	0,5	0,3-0,92	5,0	0,05
	A	41	22,8	23	13,5	1,9	1,08-3,29	5,0	0,05
	GG	61	67,8	65	76,5	0,6	0,33-1,26	1,6	0,30
	GA	17	18,9	17	20,0	0,9	0,44-1,97	0,0	0,90
	AA	12	13,3	3	3,5	4,2	1,25-14,18	5,4	0,03

Далее нами проанализировано патогенетическое значение полиморфизма 197G>A (rs2275913) гена IL17A у больных (n=90), больных ИТП. По результатам отношения шансов (OR - Odd Ratio) у носителей аллеля G дикого типа вероятность развития заболевания статистически достоверно снизилась на 50 %

(OR=0,50, 95% CI: 0,30-0,92; $\chi^2=5,0$; p=0,05), это означает, что аллель G дикого типа влияет на статистически значимую защитную роль в развитии ИТП. С другой стороны, минорный аллель A в полиморфизме 197G>A гена IL17A статистически значимо увеличивает риск развития заболевания на 90 % (OR=1,90; 95% CI: 1,08-3,29; $\chi^2=5,00$; p=0,05) и оказался значимым фактором риска развития ИТП (см. табл. 1).

При анализе полиморфизма 197G>A гена IL17A для изучения патогенетического влияния различных генотипов на развитие заболевания генотип AA недикого типа показал увеличение риска заболевания в 4,2 раза (OR=4,2, 95% CI 1,25-14,18), в то время как гомозиготный генотип GG снизил этот риск на 40 % (OR=0,60; 95% CI 0,33-1,26). Аналогичным образом, гетерозиготный генотип GA снизил риск развития заболевания на 10 % (OR=0,90; 95% CI 0,44-1,97). Это означает, что гомозиготный генотип AA играет индуцируемую роль в патогенезе заболевания и этот результат был статистически значимым ($\chi^2=5,40$, p=0,03). Патогенетическая роль гетерозиготного GA и гомозиготного GG генотипа не была статистической значимой ($\chi^2=0,00$, p=0,90 и $\chi^2=1,60$, p=0,30, соответственно).

Для выяснения значимости полиморфизма данного гена на течение ИТП, мы разделили больных детей на подгруппы: острое (ОТ, n=61), хроническое (ХТ, n=9), хроническое с рецидивами (ХРТ, n=8) и затяжное течение (ЗТ, n=12). Проведенный анализ показал наличие статистически значимой положительной связи с ОТ ИТП с полиморфизмом 197 G>A минорного аллеля (A) гена IL17A и гомозиготным генотипом AA ($\chi^2>3,84$, p<0,05). В подгруппе ОТ носители G аллеля полиморфизма 197G>A в пределах гена IL17A продемонстрировали статистически значимый протективный эффект против заболевания, снизив восприимчивость к нему на 56 % (OR=0,44; 95%CI: 0,242-0,800; $\chi^2=7,50$; p=0,007), тогда как у носителей аллеля A и гомозиготного генотипа AA риск развития заболевания статистически значимо возрастал в 2,27 раза (OR=1,40; 95%CI: 0,67-2,96; $\chi^2=7,50$; p=0,007) и 6,01 раза (OR=2,50; 95%CI: 0,50-12,35; $\chi^2=8,62$; p=0,004). Однако статистический анализ с использованием критерия хи-квадрат показал, что нет статистически значимой связи между заболеванием ОТ и генотипами GG и GA ($\chi^2<3,84$, p>0,05) (см. табл. 2).

Таблица 2

Значение полиморфизма 197G>A гена IL17A при заболевании ИТП с различным течением

Тип группы	Аллели и генотипы	Основная группа		Контроль-ная группа		OR	95%CI	χ^2	p value
		n	%	n	%				
OT (n=61)	G	90	73.78	147	86,5	0.44	0.24-0.80	7.50	0.007
	A	32	26.22	23	13,5	2.27	1.25-4.13	7.50	0.007
	GG	40	65.6	65	76,5	0.59	0.28-1.21	2.09	0.15
	GA	10	16.4	17	20,0	0.78	0.33-1.85	0.31	0.58
	AA	11	18.0	3	3,5	6.01	1.60-22.6	8.62	0.004
ХТ (n=9)	G	16	88.88	147	86,5	1.25	0.27-5.80	0.08	0.774
	A	2	11.11	23	13,5	0.80	0.17-3.70	0.08	0.774
	GG	7	77.78	65	76,5	1.08	0.21-5.60	0.01	0.930
	GA	2	22.22	17	20,0	1.14	0.22-6.00	0.02	0.875
	AA	0	0.0	3	3,5	1.24	0.06-25.8	0.33	0.567
ХРТ (n=8)	G	11	68.75	147	86,5	0.34	0.11-1.08	3.6	0.059
	A	5	31.25	23	13,5	2.90	0.92-9.13	3.6	0.059
	GG	4	50.0	65	76,5	0.31	0.07-1.34	2.68	0.10
	GA	3	37.5	17	20,0	2.40	0.52-11.0	1.33	0.25
	AA	1	12.5	3	3,5	3.91	0.36-42.7	1.43	0.232
ЗТ (n=12)	G	22	91.67	147	86,5	1.72	0.38-7.81	0.51	0.477
	A	2	8.33	23	13,5	0.58	0.13-2.64	0.51	0.477
	GG	10	83.33	65	76,5	1.54	0.31-7.61	0.28	0.596
	GA	2	16.67	17	20,0	0.80	0.16-3.99	0.07	0.78

Примечание: ОТ - острое течение; ХТ - хроническое течение; ХРТ - хронически-рецидивирующее течение; ЗТ - затяжное течение.

Кроме того, мы обнаружили, что существует сильная статистическая тенденция положительной связи между ХРТ ИТП и полиморфизмом 197 G>A гена IL17A ($\chi^2=3,60$, $p=0,059$), где носители аллеля А минорного типа проявляют повышенную предрасположенность к заболеванию, с отношением шансов 2,90 (95% CI: 0,75–32,0). И наоборот, наличие аллеля G дикого типа было связано со снижением развития заболевания на 76 % (OR=0,34; 95% CI: 0,110–1,082). Хотя различия в распределении генотипов между ХРТ больных и контрольных групп не были статистически значимыми ($\chi^2<3,84$, $p>0,05$), результаты теста хи-квадрат показали тенденцию встречаемости только генотипа GG между этими группами (OR=2,40; 95%CI: 0,925-9,128; $\chi^2=2,68$, $p=0,10$). С другой стороны, мы не обнаружили статистически значимой связи между 197 G>A полиморфизмом гена IL17A и хроническим течением ИТП, а также с затяжным течением заболевания ($\chi^2<3,84$, $p>0,05$).

Напротив, минорный аллель А полиморфизма 197G>A гена IL17A продемонстрировал приемлемую прогностическую ценность для острого течения (AUC=0,61) и отличную прогностическую ценность для ХРТ (AUC=0,82) ИТП у детей. Эти результаты были статистически значимыми ($p=0,007$) и демонстрировали тенденцию к значимости ($p=0,059$) соответственно. Однако для первичной и других подгрупп этого генетического фактора было недостаточно, чтобы сделать вывод о том, что он является надежным предиктором заболевания ($p>0,05$).

При оценке чувствительности, специфичности и прогностической эффективности полиморфизма 197G>A гена IL17A, ассоциированного с генотипом AA, и генотипа GG полиморфизма 1142G>A гена IL23R в отношении развития ИТП у детей в основной группе наблюдались следующие показатели: для генотипа AA AUC=0,55, SE=0,86 и SP=0,23; для генотипа GG AUC=0,53, SE=0,97 и SP=0,065. Кроме того, основная группа была разделена на подгруппы для оценки прогностической значимости генотипа AA полиморфизма 197G>A в гене IL17A и генотипа GG полиморфизма 1142G>A в гене IL23R. В подгруппе с ОТ заболевания для генотипа AA SE=0,18, SP=0,965 и AUC=0,64; для генотипа GG: SE=0,92, SP=0,13 и AUC=0,46. В подгруппе детей с ХТ заболевания для генотипа AA: SE=0,00, SP=0,965 и AUC=0,87, генотипа GG: SE=1,0, SP=0,13 и AUC=0,21 для. В подгруппе с ХРТ для генотипа AA: SE=0,125, SP=0,965 и AUC=0,89, для генотипа GG: SE=1,0, SP=0,13 и AUC=0,20. В группе пациентов с ЗТ заболевания SE=0,00 и 0,965; SP=0,13 и 0,24, AUC=0,845 и 1,0, соответственно.

Напротив, генотип AA полиморфизма 197G>A гена IL17A продемонстрировал приемлемую прогностическую ценность острого течения ИТП у детей (AUC=0,64), при этом результат был статистически значимым ($p=0,004$). Однако для основной группы и других подгрупп этот генетический фактор не оказался надежным предиктором заболевания ($p>0,05$).

В ходе исследования пациенты, включенные в основную группу, были разделены на мальчиков и девочек и перераспределены по генотипам полиморфизма 197G>A гена IL17A. Согласно этому, в группе мальчиков ($n=40$) пациенты с генотипами GG, GA и AA по полиморфизму 197G>A гена IL17A составили 70,0; 20,0 и 10,0 %, соответственно, тогда как у девочек в группе ($n=50$) эти показатели составили 66,0; 18,0 и 16,0 %, соответственно. Хотя статистически значимой разницы в распределении генотипов между мальчиками и девочками нет ($\chi^2<3,84$, $p>0,05$), количество полиморфизма генотипа AA 197G>A гена IL17A у девочек статистически достоверно выше контроля ($\chi^2=6,50$, $p=0,03$).

Кроме того, распределение генотипов полиморфизма 197G>A гена IL17A и полиморфизма 1142G>A гена IL23R пациентов основной группы было перегруппировано в зависимости от возрастного показателя у детей, приведенного ВОЗ. По результатам у детей до 3 лет (ранний возраст - n=9) процентное соотношение генотипов GG, GA и AA полиморфизма 197G>A гена IL17A составило 55,56; 11,11 и 33,33 %, соответственно. А процент генотипов GG, GA и AA у детей 3-7 лет (дошкольный возраст - n=43) составил 69,76; 18,60 и 11,62 %, соответственно. У детей 7-14 лет (младший школьный возраст - n=31) доля генотипов GG, GA и AA составил 70,96; 19,35 и 9,67 %, соответственно, тогда как у детей 14-18 лет (старший школьный возраст - n=7) процент генотипов - 57,14; 28,57 и 14,28 %, соответственно.

Кроме того, в основной группе пациентов оценивали показатели гемостаза и активности тромбоцитов, классифицированные по генотипам полиморфизма 197G>A гена IL17A (GG, GA и AA). По данным анализа, у лиц с генотипом GG наблюдалось достоверно большее количество тромбоцитов в 2,39 раза ($p<0,05$), повышение индекса РТИ на 19,0% ($p<0,05$), увеличение уровня фибриногена на 18,3% ($p<0,05$), снижение индекса ГАТ на 20,7% ($p<0,05$) и снижение процента мегакариоцитов на 22,83% ($p<0,05$) по сравнению с лицами с гомозиготным генотипом AA. С другой стороны, при сравнении представленных результатов с показателями ККВ, ТРКГ, ФА и РКС по разным генотипам полиморфизмов гена IL17A 197G>A статистически значимой разницы по приведенным параметрам обнаружено ($p>0,05$). Кроме того, в ходе исследования мы проанализировали уровни иммуноглобулинов в основной группе, стратифицировав ее по полиморфизму 197G>A генотипов гена IL17A (GG, GA и AA). Результаты показали, что при полиморфизме 197G>A гена IL17A уровень IgG у лиц с генотипом AA был статистически значимо в 1,39 раза выше, чем у лиц с генотипом GG. Однако статистически значимых различий ($p>0,05$) в уровнях IgA и IgM среди генотипов полиморфизма 197G>A гена IL17A не наблюдалось.

В результате исследования установлено, что полиморфизм rs2275913 минорного аллеля А и генотип AA гена IL17A имеют статистически значимое положительное значение в развитии ИТП, особенно это проявляется при остром течении ИТП (тенденция значимости при хроническом рецидивирующем течении заболевания и статистически незначимых больных при хроническом и затяжном течении ИТП) у детей. Как упоминалось ранее, SNP rs2275913, продуцируемый заменой G на нуклеотидное основание А в промоторе гена IL-17A, значимо связан с огромным количеством заболеваний. Сообщалось, что аллельные варианты SNP rs2275913 по-разному связываются с транскрипционным фактором NFAT, что приводит к различиям в секреции IL-17A [17]. Полиморфизм IL-17A rs22759133 расположен в непосредственной близости от двух ядерных факторов, активирующих мотивы связывания Т-клеток, и способствует выработке высоких уровней IL-17, что, в свою очередь, усиливает IL-17-опосредованные иммунные реакции [6]. Это означает, что аллель А имеет более высокое сродство к связыванию транскрипционного фактора NFAT, что приводит к более высокой экспрессии IL17A, чем обычно (gain of function).

Таким образом, носители аллели полиморфизма А гена IL17A rs2275913 могут вызывать повышенную продукцию IL17A и увеличение соотношения Th17/Treg, что важно для усиления воспаления и развития ИТП. Действительно, несколько исследований показали, что IL17A, увеличение соотношения Th17/Treg и развитие ИТП положительно коррелируют [11, 13, 19, 21].

Аналогично установлено, что полиморфизм гена IL17A rs2275913 гомозиготного

недикого генотипа (AA) способствует раннему развитию заболевания, а у девочек повышен риск развития заболевания. Кроме того, полиморфизм гена IL17A rs2275913 у пациентов с генотипом AA имеет статистически значимые более aberrантные изменения показателей гемостаза, в частности, снижение количества тромбоцитов, увеличение количества антитромбоцитарного глобулина (ГАТ) и компенсаторное увеличение процента мегакариоцитов. Кроме того, носители генотипа AA rs2275913 гена IL17A имеют более высокий уровень общего IgG по сравнению с носителями гомозиготного генотипа дикого типа. Эти данные указывают на то, что полиморфизм rs2275913 может иметь более высокий риск серьезного повреждения тромбоцитов у владельцев генотипа AA по сравнению с носителями генотипа дикого типа. Другие исследования показали, что интерлейкин IL17A, процент клеток Th17 и повышенное соотношение Th17/Treg положительно коррелируют со степенью заболевания ИТП [11, 19].

Кроме того, снижение показателей гемостаза ПТИ и фибриногена, обусловленное изменением оптимального соотношения Th17/Treg в провоспалительную сторону, свидетельствует об увеличении частоты и скорости процесса свертывания крови [5], что приводит к увеличению использования факторов, связанных с гемостазом, оказывает дополнительное давление на тромбоциты как с качественной, так и с количественной стороны и может еще больше усугубить течение заболевания.

Таким образом, существует статистически достоверная положительная связь между минорным аллелем А полиморфизма rs2275913 гена IL17A и генотипом AA в развитии ИТП (при остром течении и, вероятно, при хроническом рецидивирующем течении ИТП) и предрасположенностью к относительно раннему началу заболевания у носителей генотипа AA. Кроме того, нарушения показателей гемостаза, включая количество тромбоцитов, ПТИ и уровень фибриногена, подчеркивают значимость этого полиморфизма в развитии ИТП. Заметные изменения уровней общего уровня IgG и антитромбоцитарного глобулина среди лиц с генотипом AA, наряду с компенсаторным увеличением процента мегакариоцитов, еще раз подчеркивают роль полиморфизма rs2275913 гена IL17A в патогенезе ИТП у детей.

Список использованной литературы:

1. Клинические рекомендации - Иммунная тромбоцитопения -2021-2022-2023 (10.11.2021) - Утверждены Минздравом РФ.- М. 2023.
2. Audia S., Mah?vas M., Samson M., et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. // *Autoimmun Rev.*- 2017.- Vol.16(6).- P.620-632.
3. Berry S.D.G., Dossou C., Kashif A. et al. The role of IL-17 and anti-IL-17 agents in the immunopathogenesis and management of autoimmune and inflammatory diseases. // *Int. Immunopharmacol.*- 2022.- Vol.102.- P.108402.
4. Chen K., Kolls J.K. Interleukin-17A (IL17A). // *Gene.*- 2017.- Vol.614.- P.8-14.
5. Ding J.W., Zheng X.X., Zhou T., et al. (2016). HMGB1 Modulates the Treg/Th17 Ratio in Atherosclerotic Patients. // *Journal of atherosclerosis and thrombosis.*- 2016.- Vol.23(6).- P.737-745.
6. Espinoza J.L. et al. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. // *PLoS One.*- 2011.- Vol.6.- e26229.
7. Grainger J.D., K?hne T., Hippenmeyer J., Cooper N. Romiplostim in children with newly diagnosed or persistent primary immune thrombocytopenia. // *Ann Hematol.*- 2021.- Vol.100(9).- P.2143-2154.
8. Havrdov? E., Belova A., Goloborodko A. et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. // *J Neurol.*- 2016.- Vol.263.- P.1287-1295.
9. Ji L., Zhan Y., Hua F., et al. The ratio of Treg/Th17 cells correlates with the disease activity of primary immune thrombocytopenia. // *PloS One.*- 2012.- Vol.7(12).- e50909.
10. Kargar M., Torabizadeh M., Purrahan D., et al. Regulatory factors involved in Th17/Treg cell balance of immune thrombocytopenia. // *Curr Res Transl Med.*- 2023.- Vol.71(2).- P.103389.
11. Li Y., Wei C., Xu H., et al. The immunoregulation of Th17 in host against intracellular bacterial infection. // *Mediat. Inflamm.*- 2018.- Vol.2018.- P.6587296.
12. Liu X.K., Lin X., Gaffen S.L. Crucial role for nuclear factor of activated T cells in T cell receptor-mediated regulation of human interleukin-17. // *J Biol Chem.*- 2004.- Vol.279.- P.52762-52771.
13. Marieke H. Heineke, Aranka V. Ballering, Agn?s Jamin et al., 2017
14. Morgan D.S., Abdel-Raouf R., Afifi A. et al., 2018
15. Rocha A.M., Souza C., Rocha G.A., et al. The levels of IL-17A and of the cytokines involved in Th17 cell commitment are increased in patients with chronic immune thrombocytopenia. // *Haematologica.*- 2011.- Vol.96.- P.1560-1564.
16. Sarkar S., Cooney L.A., Fox D.A. The role of T helper type 17 cells in inflammatory arthritis. // *Clin Exp Immunol.*- 2010.- Vol.159(3).- P.225-237.