

**ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ IL-10 КАК ФАКТОР РИСКА
РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

Макаревич В.В.,

ассистент кафедры биологической химии

Хотько Е. А.,

ассистент кафедры биологической химии

*Белорусский государственный
медицинский университет,*

г. Минск, Беларусь

vasilinamkrvch@gmail.com

В статье приведен анализ взаимосвязи полиморфизма rs1800896 гена цитокинового рецептора интерлейкина-10 (IL-10) с риском развития хронической обструктивной болезни легких среди населения Республики Беларусь. При исследовании рассматривали пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и здоровых лиц, с учетом их статуса курения. В ходе работы показано наличие связи данного полиморфного локуса с развитием хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); полиморфизм; IL-10; курение*

**GENETIC POLYMORPHISM OF IL-10 AS A RISK FACTOR FOR
DEVELOPING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Makarevich V.V.

assistant of the department of biological chemistry

Khotko E. A.,

assistant of the department of biological chemistry

Belarusian State Medical University,

Minsk, Belarus

vasilinamkrvch@gmail.com

This article introduces the rs1800896 polymorphism of the cytokine receptor interleukin-10 (IL-10) gene with the risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in residents of the Republic of Belarus. The study examined patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy people, taking into account their smoking status. In the course of the work, it was shown that this polymorphic locus is associated with the development of chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease (COPD); polymorphism; IL-10; smoking*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – бронхолегочное прогрессирующее заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока в дыхательных путях, что может привести к летальному

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ, Минск, 25 января 2022 г.

исходу. Согласно данным ВОЗ ХОБЛ находится на одной из лидирующих позиций по распространенности в мире. Несмотря на разработку и внедрение новых методик для проведения диагностики и лечения заболевания, число пациентов с ХОБЛ продолжает расти [1-3]. По данным 2019 года в Республике Беларусь числились около 43 670 пациентов, страдающих ХОБЛ [4].

Развитие ХОБЛ сопровождается понижением уровня ряда противовоспалительных цитокинов, одним из которых является интерлейкин-10 (IL-10). Наиболее значимым является полиморфизм rs1800896 (A1082G) гена цитокинового рецептора IL-10. Он характеризуется заменой аденина (A) на гуанин (G) в промоторной области. Позиция промотора 1082 связана с негативной регуляцией продукции IL-2, повышенная экспрессия которого может стать причиной воспаления. Это позволяет предположить, что носительство аллели A влияет на усиление продукции IL-2 [5,6].

Принимая во внимание распространенность данного заболевания на территории Республики Беларусь и сложность его диагностики и лечения рассмотрение генного полиморфизма в контексте углубления имеющихся знаний о молекулярных механизмах развития ХОБЛ представляет высокую актуальность.

Цель: изучение ассоциации полиморфизма rs1800896 гена IL-10 с развитием ХОБЛ среди населения Республики Беларусь.

Материалы и методы. Для исследования был выбран следующий полиморфизм: rs1800896 (A1082G) гена IL-10, который характеризуется заменой аденина (A) на гуанин (G) в промоторной области гена.

Клиническое обследование и диагностика проводились базе учреждения здравоохранения «Минский консультационно-диагностический центр». Количество обследованных составило 190 человек, из которых 95 человек – пациенты с установленным диагнозом ХОБЛ, 95 – клинически здоровые лица, не имевшие в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других хронических заболеваний. Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из лейкоцитов крови. Выделение ДНК осуществлялось с использованием набора NucleoSpin Blood для очистки ДНК из образцов крови согласно методике производителя (MACHERY-NAGEL, Германия). Полученные пробы ДНК хранились при температуре -20°C. Определение полиморфизма генов проводилось методом полимеразной цепной реакции «в реальном времени» с использованием детектирующего амплификатора ДТ-322 («ДНК-Технология», РФ) с использованием TaqMan-зондов. Регистрация «дикой» или «мутантной» аллели проводилась с использованием программы q-PCR на основании появления флуоресценции не позже 32 цикла амплификации.

Анализ отклонения наблюдаемых частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга провели с использованием пакета программ Microsoft Excel. Выборки сравнивали путем составления таблиц сопряженности и вычисления

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,
Минск, 25 января 2022 г.

критерия хи-квадрат. Риск развития ХОБЛ в зависимости от носительства аллели или генотипа оценивали с помощью показателя отношения шансов (ОШ). Значения доверительного интервала 95% (ДИ95%) не пересекали 1. Результаты считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Сила связи данного полиморфного локуса с развитием ХОБЛ оценивалась с помощью критерия Крамера (V) с использованием программы SPSS Statistics 23.

Результаты и их обсуждение. При анализе распределения частот генотипов полиморфизма rs1800896 IL-10 выявлено, что контрольная группа здоровых лиц (таблица 1) и группа пациентов с ХОБЛ (таблица 2) соответствует распределению Харди-Вайнберга, что указывает на репрезентативность исследуемых выборок.

Таблица 1. - Результаты теста Харди-Вайнберга для контрольной группы

Генотип	Здоровые лица	HWE	χ^2	P
AA	21,0%	18,1%	1,36	0,2434 > 0,05
AG	43,2%	48,9%		
GG	35,8%	32,9%		

Таблица 2. - Результаты теста Харди-Вайнберга для пациентов с ХОБЛ

Генотип	Здоровые лица	HWE	χ^2	P
AA	42,1%	37,9%	3,084	0,07904 > 0,05
AG	39,0%	47,3%		
GG	18,9%	14,7%		

Определена частота аллелей А и G и генотипов полиморфизма rs1800896 гена IL-10 в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц (таблица 3). Показано, что среди пациентов с ХОБЛ преобладают носители аллели А (30,8%) по сравнению с группой здоровых лиц (21,3%). Среди здоровых лиц преобладают носители аллели G (28,7%) по сравнению с пациентами с ХОБЛ (19,2%).

Таблица 3. - Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs1800896 гена IL-10 у обследуемых лиц

Носительст во аллелей и генотипов	Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)	χ^2	P	V	ОШ	95% ДИ
А	117 (30,8%)	81 (21,3%)	13,80	0,0002	0,19	2,16	1,43- 3,25

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,
Минск, 25 января 2022 г.

G	73 (19,2%)	109 (28,7%)				0,21	0,30- 0,70
AA	40 (42,1%)	20 (21,0%)	12,0	0,002	0,249	2,72	1,43- 5,17
AG	37 (39,0%)	41 (43,2%)				0,84	0,47- 1,49
GG	18 (18,9%)	34 (35,8%)				0,42	0,2- 0,81

Расчет показателя отношения шансов указывает, что носительство гомозиготного генотипа AA цитокинового рецептора IL-10 увеличивает риск возникновения ХОБЛ в 2,72 раз ($p=0,002$; ОШ=2,72; 95%ДИ>1). Генотип GG является протективным и его носительство уменьшает вероятность развития ХОБЛ в 2,38 раз ($p=0,002$; ОШ=0,42; 95%ДИ>1). Сила связи данного полиморфного локуса с развитием ХОБЛ оценивалась как средняя ($V=0,249$).

Далее анализировали риск возникновения ХОБЛ у обследуемых лиц в зависимости от статуса курения (таблица 5). У курящих лиц носительство гомозиготного генотипа AA было ассоциировано с увеличением вероятности возникновения ХОБЛ в 2,89 раза ($p=0,023$; ОШ=2,89; 95%ДИ=1,23-6,68). В отношении носительства генотипа GG у курящих лиц не было определено статистически значимой ассоциации с риском развития ХОБЛ ($p=0,023$; ОШ=0,45; 95%ДИ=0,20-1,01). Связь между полиморфным локусом rs1800896 и заболеванием у курильщиков определена как средняя ($V=0,28$).

Таблица 5. - Носительство генотипов у обследуемых лиц в зависимости от курения

Курение	Гено-тип	Статус		χ^2	p	V	ОШ	95% ДИ
		Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)					
Курящие	AA	24 (36,90%)	10 (16,90%)	7,5 5	0,02 3	0,2 8	2,89	1,23- 6,68
	AG	28 (43,10%)	28 (47,50%)				0,83	0,41- 0,70
	GG	13 (20,0%)	21 (35,60%)				0,45	0,20- 1,01

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,
Минск, 25 января 2022 г.

Некурящие	AA	16 (53,3%)	10 (27,8%)	5,2 6	0,07 2	0,2 4	2,97	1,06- 8,26
	AG	9 (30%)	13 (36,1%)				0,75	0,26- 2,13
	GG	5 (16,7%)	13 (36,1%)				0,35	0,11- 1,15

При анализе носительства генотипов исследуемого полиморфизма среди некурящих здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ статистически значимых различий в исследуемой подгруппе выявлено не было ($p>0,05$).

Заключение.

1. Носительство гомозиготного генотипа AA полиморфизма rs1800896 гена IL-10 у белорусов ассоциировано с повышенным риском развития ХОБЛ в 2,72 раза. Генотип GG является протективным и его носительство уменьшает вероятность развития ХОБЛ в 2,38 раз.

2. У курящих лиц носительство гомозиготного генотипа AA полиморфизма rs1800896 ассоциировано с увеличением вероятности возникновения ХОБЛ в 2,89 раза. В отношении носительства генотипа GG у курящих лиц не было определено статистически значимой ассоциации с риском развития ХОБЛ.

3. Среди двух факторов – носительства генотипа AA полиморфного локуса rs1800896 гена IL-10 и курения, ведущее значение принадлежит генетической предрасположенности.

Список литературы

1. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. // *Lancet*. – 2009. – № 374. – P. 733–743.
2. Журавков, Ю. Л. Современные подходы к диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких с позиций GOLD 2017 года / Ю. Л. Журавков, А. А. Королева // *Военная медицина*. – 2017. – № 4. – С. 90 – 92.
3. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2019 report) // *GOLD assembly*. – 2019. – P. 4–13.
4. Давидовская, Е. И. В группе риска – пациенты с астмой и ХОБЛ. // *Медицинский вестник* – 2020. – № 16. – С. 8 – 9.
5. Хотько, Е. А., Таганович, А. Д. Полиморфизм генов рецепторов и их лигандов при хронической обструктивной болезни легких. // *Медицинский журнал*. – 2016. – № 3. – С. 36 – 42.
6. Dutta J., Fan Y., Gupta N., Fan G. Gelinas C Current insights into the regulation of programmed cell death by NF- κ B // *Oncogene*. – 2006. – Vol. 25. – P. 6800-6816.