

**СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ С  
ВЕРОЯТНОСТЬЮ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ  
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

**Хотько Е. А.**

*ассистент кафедры биологической химии учреждения образования  
«Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь  
qwert.poilk@mail.ru;*

**Таганович А. Д.**

*д. м. н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии  
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский  
университет», г. Минск, Беларусь  
a.taganovich@gmail.com;*

**Мурашко М. А.**

*студентка лечебного факультета учреждения образования «Белорусский  
государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь  
marina\_murashko2001@mail.ru;*

*Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – мультифакторное  
заболевание, фенотипическое проявление которого детерминировано  
генетической предрасположенностью. Целью работы явилось определение роли  
полиморфных вариантов генов, кодирующих интерлейкины 4 и 6 и фактор  
некроза опухоли  $\alpha$ , для оценки вероятности развития ХОБЛ у белорусов. В ходе  
работы установлены полиморфные локусы, связанные с развитием заболевания,  
и их генотипы, повышающие и понижающие вероятность возникновения ХОБЛ.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких;  
полиморфизм; интерлейкины

**ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF INTERLEUKIN  
GENES WITH THE RISK OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY  
DISEASE**

**Khotko E. A.**

*Assistant of the Department of Biological Chemistry of the Educational  
Institution “Belarusian State Medical University”, Minsk, Belarus  
qwert.poilk@mail.ru;*

**Tahanovich A. D.**

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department Biological  
Chemistry of the Educational Institution “Belarusian State Medical University”,  
Minsk, Belarus  
a.taganovich@gmail.com;*

**Murashko M. A.**

*Student of the Medical Faculty of the Educational Institution “Belarusian State  
Medical University”, Minsk, Belarus  
marina\_murashko2001@mail.ru;*

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a multifactorial disease, the phenotypic manifestation of which is determined by genetic predisposition. The aim of the work was to determine the role of polymorphic variants of genes encoding interleukins 4 and 6 and tumor necrosis factor  $\alpha$  for assessing the likelihood of developing COPD in Belarusians. In the course of the work, polymorphic loci associated with the development of the disease and their genotypes, which increase and decrease the likelihood of COPD, were identified.*

**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease; polymorphism; interleukins*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой мультифакторную патологию, фенотипическое проявление которой является результатом реализации неблагоприятных внешних факторов на фоне генетической предрасположенности [1]. Наследственная компонента, в случае многофакторных заболеваний, обусловлена наличием мутаций в структуре тех генов, которые кодируют синтез белковых участников патогенеза ХОБЛ [2]. Среди них особое значение имеют гены, ответственные за синтез провоспалительных цитокинов, которые являются непосредственными регуляторами воспалительного процесса в легких, такие как гены IL4, IL6 и TNF $\alpha$ .

Целью данной работы явился поиск ассоциации полиморфных локусов генов, кодирующих интерлейкины 4, 6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ , с возникновением ХОБЛ, и определение генотипов этих полиморфизмов, связанных с повышенной и пониженной вероятностью развития заболевания у жителей Республики Беларусь.

Материалом для исследования служила ДНК клеток крови, отобранной у 95 пациентов с ХОБЛ и 95 здоровых людей. Для генотипирования были выбраны 3 полиморфных локуса rs2243250 гена IL4, rs1800795 гена IL6 и rs1800629 гена TNF $\alpha$ . Поиск и идентификация полиморфизмов проведены путем использования аллель-специфических TaqMan-зондов (ООО «ТестГен») в ходе полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе SPSS 23.0. Для проверки репрезентативности исследуемых групп проводили сравнение наблюдаемых частот генотипов исследуемых полиморфизмов с ожидаемыми, рассчитанными с использованием уравнения Харди-Вайнберга. Для сравнительной оценки носительства генотипов и аллелей у пациентов с ХОБЛ и здоровых людей вычисляли критерий  $\chi^2$ . Для оценки связи того или иного генотипа с вероятностью развития ХОБЛ рассчитывали параметр отношения шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми принимали результаты при  $p < 0,05$ .

Оценка встречаемости генотипов в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц на соответствие уравнению Харди-Вайнберга показала, что сформированные для исследования выборки являются репрезентативными в отношении полиморфных локусов rs2243250 гена IL4 и rs1800795 гена IL6, а при

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

оценке полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  отмечено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга только в группе пациентов с ХОБЛ, что может являться одним из указаний на связь этого полиморфного варианта с развитием заболевания (таблица 1) [3].

**Таблица 1.** – Оценка репрезентативности исследуемых групп согласно уравнению Харди-Вайнберга

Генотип	Пациенты с ХОБЛ, %	HWE, %	$\chi^2$ (p)	Здоровые лица, %	HWE, %	$\chi^2$ (p)
TNF $\alpha$ , rs1800629						
GG	62,1	58,2	4,61 (0,03)	74,7	73,5	0,92 (0,34)
GA	28,4	36,2		22,1	24,4	
AA	9,5	5,6		3,2	2,1	
IL4, rs2243250						
CC	64,2	61,5	2,61 (0,11)	58,9	60,6	0,98 (0,32)
CT	28,4	33,9		37,9	34,5	
TT	7,4	4,7		3,2	4,9	
IL6, rs1800795						
CC	19,0	20,5	0,38 (0,54)	35,8	31,1	3,57 (0,06)
CG	52,6	49,6		40,0	49,3	
GG	28,4	29,9		24,2	19,5	

Дальнейший сравнительный анализ носительства генотипов полиморфного локуса rs2243250 гена IL4 показал, что среди пациентов, страдающих ХОБЛ, незначительно увеличена доля людей, имеющих мажорный гомозиготный генотип CC (64,2%), по сравнению с таким носительством в группе здоровых лиц (58,9%) (таблица 1). В то же время здоровые люди чаще являлись носителями гетерозиготного генотипа CT (37,9%), чем пациенты с ХОБЛ (28,4%). Однако обнаруженные отличия не были статистически значимы.

В литературе имеются указания, что у пациентов с ХОБЛ чаще встречается носительство гетерозиготного генотипа GA полиморфного локуса rs1800629 (TNF $\alpha$ ) по сравнению с людьми, не страдающими этим заболеванием, но подвергающимися воздействию продуктов горения биомассы (11,0% против 3,1%) [4]. Несмотря на отсутствие в нашем исследовании статистически значимых различий по частотам генотипов между изучаемыми выборками, носительство GA полиморфизма rs1800629 в группе пациентов с ХОБЛ также распределяется подобным образом (28,4% против 22,1%) (таблица 1).

При оценке носительства генотипов полиморфного локуса rs1800795 гена IL6 обнаружено, что генотип CC связан с пониженной вероятностью возникновения заболевания (ОШ 0,42; ДИ [0,22-0,82], p=0,03), в то время как статистически значимой ассоциации какого-либо генотипа с повышенным риском ХОБЛ не выявлено (таблица 2). Однако, наличие минорной аллели G

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

сопряжено с более высокой вероятностью заболевания по сравнению с носительством аллели С (ОШ 1,53). В литературе имеются данные о том, что частота носительства генотипа GG этого полиморфного локуса у пациентов с IV стадией ХОБЛ значительно выше, чем при II и III стадиях заболевания [5].

**Таблица 2.** – Частоты носительства генотипов полиморфного локуса гена IL6 у пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц

Ген/rs	Генотип/ Аллель	Частота носительства, %		$\chi^2$ (p)	ОШ	95%ДИ
		Пациенты с ХОБЛ, n=95	Здоровые лица, n=95			
IL6 rs1800795	CC	19,0 (18)	35,8 (34)	<b>6,88</b> <b>(0,03)</b>	<b>0,42</b>	<b>0,22-0,82</b>
	CG	52,6 (50)	40,0 (38)		1,66	0,94-2,96
	GG	28,4 (27)	24,2 (23)		1,24	0,65-2,38
	аллель С	45,3 (86)	55,8 (106)	<b>0,041</b>	0,66	0,44-0,98
	аллель G	54,7 (104)	44,2 (84)		<b>1,53</b>	<b>1,02-2,29</b>

Таким образом, носительство генотипа CC полиморфного локуса rs1800795 гена IL6 снижает вероятность возникновения заболевания у белорусов.

### Список литературы

1. Mannino, D.M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D.M. Mannino, A.S. Buist // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, № 9589. – P. 765–773.
2. Хотько, Е.А. Полиморфизм генов рецепторов и их лигандов при хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Хотько, А.Д. Таганович // *Медицинский журнал*. – 2016. – № 3. – P. 36–42.
3. Lee, W. C. Searching for disease-susceptibility loci by testing for Hardy-Weinberg disequilibrium in a gene bank of affected individuals / W. C. Lee // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 158, № 5. – P. 397–400.
4. TNF promoter polymorphisms are associated with genetic susceptibility in COPD secondary to tobacco smoking and biomass burning / J. M. Reséndiz-Hernández [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P. 627–637.
5. Ассоциация полиморфных маркеров генов цитокинов (IL1B, IL1RN, TNFA, LTA, IL6, IL8, IL10) с развитием хронической обструктивной болезни легких / К. В. Данилко [и др.] // *Молекулярная биология*. – 2007. – Т. 41, № 1. – С. 26–36