

## ПОЛИМОРФНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ TNF- $\alpha$ И IL-10 И РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

**Макаревич В. В.**

ассистент кафедры биологической химии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь,  
vasilinamkrvch@gmail.com;

**Пикуза А. Р.**

студент педиатрического факультета учреждения образования «Белорусский государственный университет», г. Минск, Беларусь,  
nastya.pikuzal612@gmail.com;

**Аннотация.** В статье приведен анализ взаимосвязи полиморфизмов rs1800629 гена цитокинового рецептора фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и rs1800896 гена интерлейкина 10 (IL-10) с риском развития хронической обструктивной болезни легких среди населения Республики Беларусь. Носительство генотипа GG полиморфизма rs1800629 гена TNF- $\alpha$  уменьшает риск развития ХОБЛ в 4 раза, а генотипа AG увеличивает вероятность возникновения ХОБЛ в 2,78 раза у курящих лиц. Генотип AA полиморфизма rs1800896 гена IL-10 у белорусов ассоциирован с повышенным риском развития ХОБЛ в 2,72 раза. У курящих лиц данный показатель увеличивается до 2,89 раз. Полиморфный вариант GG снижает вероятность развития ХОБЛ в 2,38 раз.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), полиморфизм, IL-10, TNF- $\alpha$ .

## TNF- $\alpha$ AND IL-10 GENE POLYMORPHISMS AND THE DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**Makarevich V.V.**

Assistant of the Department of Biological Chemistry of the Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus,  
vasilinamkrvch@gmail.com;

**Pikuz A.R.**

student of the Faculty of Pediatrics of the Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus,  
nastya.pikuzal612@gmail.com;

**Annotation.** *This article introduces the association analysis between rs1800629 polymorphism of the cytokine receptor tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) gene and the rs1800896 polymorphism of the interleukin-10 with the risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in residents of the Republic of Belarus. Carrying the GG genotype of the rs1800629 polymorphism of the TNF- $\alpha$  gene reduces the risk of developing COPD by 4 times, and the AG genotype increases the risk of developing COPD by 2.78 times in smokers. The AA genotype of the rs1800896 polymorphism of the IL-10 gene in Belarusians is associated with a 2.72-fold increased risk of developing COPD and by 2.89-fold increased risk in smokers. The GG polymorphic variant reduces the risk of developing COPD by 2.38 times.*

**Keywords:** *chronic obstructive pulmonary disease (COPD), polymorphism, IL-10, TNF- $\alpha$ .*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — распространенное неизлечимое гетерогенное заболевание, характеризующееся персистирующим воспалением дыхательных путей и необратимым ограничением скорости воздушного потока. Это хроническое воспалительное заболевание с высокими показателями инвалидности и смертности во всем мире: ежегодно фиксируется около 3 миллионов летальных случаев [1].

Позитивным эффектом на купирование воспаления и уменьшение повреждения паренхимы легких обладает интерлейкин 10 (IL-10) [2]. Однако при ХОБЛ отмечается снижение выработки данного противовоспалительного цитокина [3]. При этом повышена концентрация фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) — ключевого медиатора воспаления и индуктора выработки провоспалительных цитокинов [2], приводящего к склерозированию и эмфиземе.

Также к факторам риска развития ХОБЛ относят курение, которое вызывает локальное хроническое легочное воспаление [4]. По имеющимся данным, у курильщиков отмечается повышение уровня TNF- $\alpha$  и снижение уровня IL-10 по сравнению с группой некурящих пациентов [5].

По причине высокой распространённости и тяжести протекания ХОБЛ, TNF- $\alpha$  и IL-10 являются перспективными прогностическими биологическими индикаторами при ХОБЛ. Изучение полиморфизма указанных цитокинов перспективно в целях прогнозирования ХОБЛ и разработки методов анализа генетических маркеров риска развития хронических респираторных заболеваний.

Цель - изучение связи полиморфизма rs1800896 гена IL-10 и rs1800629 гена TNF- $\alpha$  с развитием ХОБЛ среди населения Республики Беларусь.

**Материалы и методы.** Были рассмотрены полиморфизмы rs1800629 гена TNF- $\alpha$  и rs1800896 гена IL-10. Клиническое обследование и диагностика

проводились в учреждении здравоохранения «Минский консультационно-диагностический центр» с участием 95 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ и 95 клинически здоровых лиц. Для генотипирования использовали Taq-Map зонды (ООО «ТестГен»). Пакетом программ Microsoft Excel изучались отклонения частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга. Сравнение выборок происходило с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат. При помощи отношения шансов (ОШ) оценивалась ассоциация развития ХОБЛ в зависимости от полиморфизма. В значения доверительного интервала 95% (ДИ95%) не входила 1. Статистическая значимость определялась при результатах с  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Распределение частот генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF- $\alpha$  репрезентативно, так как выборки контрольной группы здоровых лиц и группы пациентов с ХОБЛ соответствуют распределению Харди-Вайнберга. Группа пациентов с ХОБЛ имеет значимые отличия по сравнению с контрольной группой, что может быть обусловлено существенным вкладом одной из аллелей в развитие болезни.

Определена частота аллелей А и G и генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF- $\alpha$  в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц (табл. 1).

Таблица 1 – Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF- $\alpha$  у обследуемых лиц

Носительст во аллелей и генотипов	Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)	$\chi^2$	P	ОШ	95% ДИ
A	45 (11,7%)	30 (8,0%)	3,19	1,33	1,33	0,8- 2,23
G	163 (42,5%)	145 (37,8%)			0,75	0,45- 1,25
AA	9 (9,5%)	3 (3,2%)	4,86	0,16	3,18	0,84- 12,25
AG	27 (28,4%)	21 (22,1%)			1,4	0,73- 2,7
GG	59 (62,1%)	71 (74,7%)			1,8	1,64- 2,96

Обнаружено, что наличие аллели G характернее для пациентов с ХОБЛ – 42,5%. Также в группе здоровых лиц преобладают носители генотипа GG – 74,7%, а генотип AA характернее для пациентов с ХОБЛ – 9,5 %, что не

позволяет установить наличие взаимосвязи между определенным вариантом генотипа и риском развития ХОБЛ.

При сравнении риска развития ХОБЛ у обследуемых лиц в зависимости от статуса курения обнаружено следующее: существует ассоциация носительства гомозиготного генотипа AG у курящих лиц с увеличением вероятности возникновения ХОБЛ в 2,78 раза ( $p=0,2$ ; ОШ=2,7; 95%ДИ=1,1-6,4) (табл. 2).

Таблица 2 – Носительство генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF- $\alpha$  у обследуемых лиц в зависимости от курения

Курение	Генотип	Статус		$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ
		Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)				
Курящие	AA	0 (0%)	6 (9,2%)	12,17	0,2	-	-
	AG	9 (15,3%)	21 (32,3%)			2,7	1,1-6,4
	GG	50 (84,7%)	38 (58,5%)			0,25	0,1-0,6
Некурящие	AA	16 (53,3%)	10 (27,8%)	1,47	0,12	0,5	0,16-1,55
	AG	9 (30%)	13 (36,1%)			1,22	0,23-6,6
	GG	5 (16,7%)	13 (36,1%)			1,67	0,55-4,64

В отношении носительства генотипа GG у курящих лиц определено статистически значимое уменьшение с риска развития ХОБЛ в 4 раза ( $p=0,28$ ; ОШ= 0,25; 95%ДИ=0,1-0,6).

Далее был рассмотрен полиморфизм rs1800896 гена IL-10. При анализе распределения частот генотипов полиморфизма rs1800896 IL-10 выявлено, что контрольная группа здоровых лиц и группа пациентов с ХОБЛ соответствует распределению Харди-Вайнберга, так как действительное распределение генотипов статистически значимо не отличалось от ожидаемого ( $p>0,05$ ) в обеих группах.

Определена частота аллелей А и G и генотипов полиморфизма rs1800896 гена IL-10 в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц (табл. 3).

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

Носительство аллелей и генотипов	Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)	$\chi^2$	P	ОШ	95% ДИ
A	117 (30,8%)	81 (21,3%)	13,80	0,0002	2,16	1,43-3,25
G	73 (19,2%)	109 (28,7%)			0,21	0,30-0,70
AA	40 (42,1%)	20 (21,0%)	12,00		2,72	1,43-5,17

AG	37 (39,0%)	41 (43,2%)	0,002	0,84	0,47-1,49
GG	18 (18,9%)	34 (35,8%)		0,42	0,2-0,81

Среди пациентов с ХОБЛ обнаружено преобладание носителей аллели А – 30,8% и генотипа АА – 42,1%. Расчет показателя ОШ показал, что носительство гомозиготного генотипа АА цитокинового рецептора IL-10 повышает риск развития ХОБЛ в 2,72 раза ( $p=0,002$ ; ОШ=2,72; 95%ДИ>1). Среди здоровых лиц доминирует носительство аллели G – 28,7%, носительство генотипа GG уменьшает вероятность развития ХОБЛ в 2,38 раз ( $p=0,002$ ; ОШ=0,42; 95%ДИ>1). Сравнивался риск развития ХОБЛ в зависимости от статуса курения (табл. 4).

Таблица 4 – Носительство генотипов rs1800896 гена IL-10 у обследуемых лиц в зависимости от курения

Курение	Генотип	Статус		$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ
		Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)				
Курящие	AA	24 (36,90%)	10 (16,90%)	7,55	0,02	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	0,20-1,0
Некурящие	AA	16 (53,3%)	10 (27,8%)	5,26	0,07	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

У курящих лиц носительство гомозиготного генотипа АА было ассоциировано с увеличением вероятности возникновения ХОБЛ в 2,89 раза ( $p=0,02$ ; ОШ=2,89; 95%ДИ=1,23-6,68). Статистически значимой связи носительства генотипа GG у с риском развития ХОБЛ у курящих лиц не определено ( $p=0,02$ ; ОШ= 0,45; 95%ДИ=0,20-1,0). Ассоциации между носительством генотипов исследуемого полиморфизма среди некурящих здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ в исследуемой подгруппе выявлено не было ( $p>0,05$ ).

**Выводы:**

1. Носительство генотипа AG rs1800629 полиморфизма гена TNF- $\alpha$  у курящих лиц увеличивает вероятность возникновения ХОБЛ в 2,78 раза ( $p=0,195$ ; ОШ=2,652; 95%ДИ=1,1-6,4). Носительство генотипа GG уменьшает риск развития ХОБЛ в 4 раза ( $p=0,28$ ; ОШ= 0,253; 95%ДИ=0,1-0,61).

2. Гомозиготный генотип AA полиморфизма rs1800896 гена IL-10 у белорусов ассоциирован с повышенным риском развития ХОБЛ в 2,72 раза. У курящих лиц носительство генотипа AA связано с увеличением частоты возникновения ХОБЛ в 2,89 раза ( $p=0,023$ ; ОШ=2,89; 95%ДИ=1,23-6,68). Полиморфный вариант GG снижает вероятность развития ХОБЛ в 2,38 раз.

### **Список литературы**

1. Ma R. Association Between IL-17 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / R. Ma, H. Su // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – Vol. 2023: 18. – 2023. – P. 1681-1690.
2. Yang D. Correlation between hs-CRP, IL-6, IL-10, ET-1 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined with Pulmonary Hypertension [Text] / D. Yang, L. Wang // Journal of Healthcare Engineering. Developments in Optimization Algorithms for Smart Healthcare. – Vol. 2022. – 2022. – ID: 3247807.
3. Kim E.Y. Immunomodulation of autoimmune arthritis by pro-inflammatory cytokines [Text] / K. D. Moudgil, E.Y. Kim // Cytokine. – Vol. 98. – 2017. – P. 87-96.
4. Vestbo J. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / J. Vestbo, S. Hurd, A. Agusti // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). – 2019. – P. 139.
5. Mosrane Y. Systemic inflammatory profile of smokers with and without COPD [Text] / Y. Mosrane, M. Bougrida // Revue de Pneumologie Clinique. – 2017. – № 83. – P. 188–198.