

УДК 616.36-002.2-092-575.174.015.3=512.122

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-10 НА ИСХОДЫ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

**М. Р. Масабаева¹, Н. Е. Аукунов¹, Д. Б. Бабенко², И. С. Азизов²,
С. Б. Маукаева¹, А. З. Токаева¹, М. О. Хамитова¹**

¹Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

²Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Казахстан.

Цель исследования. Оценка влияния полиморфизма гена цитокина *IL10* (rs1800872) на развитие цирроза печени вирусной этиологии и хронического вирусного гепатита в казахской популяции.

Материалы и методы. Всего были обследованы 652 пациента. 90 человек с диагнозом цирроз печени вирусной этиологии (ЦП), 296 исследуемых с диагнозом хронический вирусный гепатит (ХВГ) В и/или С и 266 донора контрольной группы, не имеющие в анамнезе заболеваний печени (HBV и HCV-инфекции отрицательные). Полиморфизм *IL10* (rs1800872) генотипировали методом Real-time PCR.

Результаты. Частота встречаемости аллеля А значительно выше у больных циррозом печени (ОШ=1,56, 95% ДИ 1,11 – 2,19, $p=0,01$) и хроническим вирусным гепатитом (ОШ=1,44, 95% ДИ 1,14 – 1,82, $p=0,002$) по сравнению с контролем. Также частота встречаемости генотипа АА и АС также значительно выше у больных циррозом печени (ОШ=2,38, 95% ДИ 1,27 – 4,45, $p=0,006$) и хроническим вирусным гепатитом (ОШ=2,10, 95% ДИ 1,41 – 3,13, $p<0,001$) по сравнению с контролем. Таким образом, аллель А и генотип АА и АС связаны с возникновением хронических вирусных заболеваний печени в казахской популяции.

Вывод. Проведенное исследование показывает, что полиморфизм гена *IL10* rs1800872 играет важную роль в риске развития цирроза печени вирусной этиологии и хронического вирусного гепатита в казахской популяции.

Ключевые слова: полиморфизм гена *IL10* rs1800872, цирроз печени, хронический вирусный гепатит.

ASSESSMENT OF IMPACT OF GENE POLYMORPHISM IL-10 ON OUTCOMES OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN KAZAKH POPULATION: CASE-CONTROL STUDY

**M. R. Massabayeva¹, N. E. Aukenov¹, D. B. Babenko², I. S. Azizov²,
S. B. Maukayeva¹, A. Z. Tokayeva¹, M. O. Khamitova¹**

¹Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan;

²Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan.

Purpose of the study is analysis of the polymorphism of cytokine gene *IL10* (rs1800872) in patients of Kazakh population with chronic viral hepatitis to assess the risk of liver cirrhosis.

Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.

Благодарность. Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследований.

Materials and methods. In total, 652 people were studied. There were 90 patients with liver cirrhosis of viral etiology (LC), 296 people with chronic viral hepatitis (CVH) B and / or C and 266 donors of control group (absence of liver disease in anamnesis, HBV and HCV-negative). Polymorphism of IL10 (rs1800872) were genotyped by Real-time PCR.

Results. The frequency of allele A is significantly higher in patients with liver cirrhosis (OR = 1,56, 95% CI 1,11 – 2,19, $p=0,01$) and chronic viral hepatitis (OR = 1,44, 95% CI 1,14 – 1,82, $p=0,002$) in comparison with control group. The incidence of genotype AA and AC is also significantly higher in patients with liver cirrhosis (OR = 2,38, 95% CI 1,27 – 4,45, $p=0,006$) and chronic viral hepatitis (OR = 2,10, 95% CI 1,41 – 3,13, $p < 0,001$) compared with control. Thus, the allele A and genotype AA and AC are associated with the development of chronic viral liver diseases in Kazakh population.

Conclusion. The study shows that IL-10 gene polymorphism rs1800872 plays an important role in the risk of developing of liver cirrhosis and chronic viral hepatitis in Kazakh population.

Keywords: gene polymorphism IL10 rs1800872, liver cirrhosis, chronic viral hepatitis.

ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДАҒЫ СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫ ГЕПАТИТТЕРДІҢ ШЕШІЛУІНЕ IL-10 ГЕН ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ ӘСЕРІН БАҒАЛАУ: ЖАҒДАЙДЫ-БАҚЫЛАУ ЗЕРТТЕУІ

М. Р. Масабаева¹, Н. Е. Ауқенов¹, Д. Б. Бабенко², И. С. Азизов²,
С. Б. Маукаева¹, А. З. Токаева¹, М. О. Хамитова¹

¹ Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан

² Қарағанды Мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды қ., Қазақстан

Зерттеу мақсаты. Қазақ популяциясындағы бауыр циррозы даму қауіпі бар созылмалы вирусты гепатиттермен науқастанған адамдарда *IL10* (rs1800872) цитокин генінің полиморфизмін бағалау.

Материалдар мен әдістер. Барлығы 652 науқастарды зерттедік. 90 адам вирусты этиологиялы бауыр циррозы диагнозымен (БЦ), 296 адам созылмалы вирусты гепатит В және/немесе вирусты гепатит С диагнозымен, 266 адам анамнезінде бауыр зақымдалуы жоқ (HBV және HCV-инфекциялары теріс) бақылау тобынан. *IL10* (rs1800872) полиморфизмін Real-time PCR әдісімен генотиптеу жүргіздік.

Нәтижелері. А аллелінің кездесуі бауыр циррозы (ШҚ=1,44, 95% СИ 1,14 – 1,82, $p=0,002$) және созылмалы вирусты гепатиттері (ШҚ=1,56, 95% СИ 1,11 – 2,19, $p=0,01$) бар адамдарда бақылау тобындағы адамдарға қарағанда біршама жоғары. Сонымен қатар AA және AC генотиптерінің кездесуі бауыр циррозы (ШҚ=2,38, 95% СИ 1,27 – 4,45, $p=0,006$) және созылмалы вирусты гепатиттері (ОШ=2,10, 95% ДИ 1,41 – 3,13, $p < 0,001$) бар адамдарда бақылау тобындағы адамдарға қарағанда біршама жиі. Сонымен, А аллелі мен AA және AC генотиптері қазақ популяциясы арасында бауырдың созылмалы вирусты сырқаттары дамуымен байланысты.

Қорытынды. Өткізілген зерттеу *IL10* rs1800872 генінің полиморфизмі қазақ популяциясы арасында вирусты этиологиялы бауыр циррозы мен созылмалы вирусты гепатиттің дамуында маңызды рөл атқаратынын көрсетті.

Негізгі сөздер: *IL10* rs1800872 генінің полиморфизмі, бауыр циррозы, созылмалы вирусты гепатит.

Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.

Благодарность. Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследований.

Библиографическая ссылка:

Масабаева М. Р., Ауенов Н. Е., Бабенко Д. Б., Азизов И. С., Маукеева С. Б., Токаева А. З., Хамитова М. О. Оценка влияния полиморфизма гена IL-10 на исходы хронических вирусных гепатитов в казахской популяции: исследование случай-контроль // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 67-76.

Massabayeva M. R., Auenov N. E., Babenko D. B., Azizov I. S., Maukayeva S. B., Tokayeva A. Z., Khamitova M. O. Assessment of impact of gene polymorphism IL-10 on outcomes of chronic viral hepatitis in kazakh population: case-control study. *Nauka i Zdravooohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 67-76.

Масабаева М. Р., Ауенов Н. Е., Бабенко Д. Б., Азизов И. С., Маукеева С. Б., Токаева А. З., Хамитова М. О. Қазақ популяциясындағы созылмалы вирусты гепатиттердің шешілуіне IL-10 ген полиморфизмінің әсерін бағалау: жағдайды-бақылау зерттеуі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 67-76.

Введение

Хронический вирусный гепатит (ХВГ) В или С, является глобальной проблемой здравоохранения. ХВГ в мире страдает приблизительно 500 миллионов человек [17], и в результате умирает около одного миллиона человек ежегодно [23], в основном за счет прогрессирования заболевания и исходов, таких как цирроз и рак печени [20].

За последние годы заболеваемость вирусными гепатитами в Казахстане имеет тенденцию к снижению, в основном за счет вакцинации против вирусного гепатита В, однако этот вопрос продолжает оставаться актуальной для здравоохранения страны [6,5,9].

На сегодняшний день успешно проводят терапию хронических вирусных гепатитов пегелированными интерферонами, что дает возможность вылечить большое количество больных [15]. Тем не менее, как показали исследования, что если учитывать широкий спектр противопоказаний для лечения пегелированными интерферонами, стоимость терапии, а так же невосприимчивость к противовирусной терапии определенного процента людей, представленные методы лечения не будут существенно снижать бремя болезни [13]. Для снижения риска развития осложнений у больных хроническими вирусными гепатитами важно улучшить показатели диагностики в группах высокого риска.

В последнее десятилетие отмечается повышение интереса к исследованию генетических факторов риска развития и прогрессирования заболеваний. К числу наиболее широко изучаемых генетических факторов относятся однонуклеотидные полиморфизмы, которые в ряде случаев

сопряжены с увеличением или уменьшением концентрации или активности продукта гена. Считается, что наличие однонуклеотидных замен является одним из факторов, определяющих индивидуальные особенности течения болезней, и их выявление может быть использовано для определения прогноза заболевания [8].

Интерлейкин 10 (IL10) играет важную роль в регуляции иммунного ответа, угнетает действие макрофагов и Th1-клеток и, соответственно, уменьшает цитотоксический ответ организма, а также способствует реализации биологических эффектов Th2-клеток, что обеспечивает развитие гуморальной составляющей иммунного ответа [11,10,1]. Отмечается увеличение концентрации IL10 при различных опухолях, при этом, высокая продукция IL10 ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и выраженной прогрессией опухолевого роста [16,12]. Так же на сегодняшний день имеются данные по поводу моделирующего действия гена цитокина интерлейкин-10 на фиброз печени, но в тоже время результаты остаются спорными [18,4].

По данным некоторых ученых выявлена взаимосвязь IL10 в положении - 592 с высокой частотой развития цирроза печени, и так же коррелирует со снижением синтеза интерлейкина-10 [21,25]. Хотя, по мнению других авторов, полиморфизм в положении - 592 промотора гена IL10 не связано с развитием цирроза печени в многовариантном анализе [26,4].

На сегодняшний день в литературе встречается противоречивые данные по изучаемой проблеме, подобные исследования не проводились в казахской популяции.

Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.

Благодарность. Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследований.

Цель исследования: Оценка влияния полиморфизма гена цитокина *IL10* (rs1800872) на развитие цирроза печени вирусной этиологии и хронического вирусного гепатита в казахской популяции.

Материал и методы. Всего были обследованы 652 пациента, казахи, проживающие в Восточно-Казахстанской области. 90 пациентов с диагнозом цирроз печени вирусной этиологии, 296 пациент с диагнозом хронический вирусный гепатит В и/или С, и 266 человек контрольной группы. Данное исследование отвечает требованиям Хельсинской декларации, Всемирной Медицинской Ассоциации [23] и одобрено этическим комитетом Государственного Медицинского Университета г. Семей. Все участники исследования были информированы о целях исследования и предстоящих процедурах, у всех было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Все обследуемые, контрольная и опытная группы, в возрасте от 18 до 70 лет. Больные, отобранные для исследования с хроническим вирусным гепатитом В и/или С, циррозом печени вирусной этиологии состояли на учете в Гепатологическом центре г. Семей. Подтверждение диагноза проводилось на основании иммуноферментного анализа (ИФА) для определения антител к вирусному гепатиту С и HBs антиген для определения вирусного гепатита В. ПЦР - тест на вирус гепатита В и С (качественный и количественный), эластометрия печени (для определения степени фиброза использовалась шкала Metavir) и биохимические анализы крови (АЛТ, АСТ, общий белок, общий билирубин). Отсутствие в контрольной группе хронических вирусных гепатитов проводилось на основании иммуноферментного анализа (ИФА) для определения антител к вирусному гепатиту С и HBs антиген для определения вирусного гепатита В, ПЦР - тест на вирус гепатита В и С (качественный) и биохимические анализы крови (АЛТ, АСТ, общий белок, общий билирубин).

Наборы для проведения генотипирования *IL10* (rs1800872), были разработаны РК РГП

Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.

Благодарность. Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследований.

«Национальный центр биотехнологий» лаборатория органического синтеза, г. Астана. Генотипирование методом Real-time PCR проводилось на базе Лаборатории коллективного пользования КГМУ г. Караганда.

Для исследования использовалась периферическая кровь в пробирки с ЭДТА. Выделение геномной ДНК из крови проводилось при помощи наборов QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Germany) в соответствии с инструкцией изготовителя. Концентрация и частота ДНК были измерены при помощи Nanophotometer P330 (Implen), оптическая плотность при длинах волн 260 и 280 нм. Выделенную ДНК замораживали и хранили при температуре -20°C.

Генотипирование ДНК при помощи CFX96™ Real-Time PCR (Bio-Rad) и Rotor-Gene Q (Qiagen). Условия для амплификации Real-time PCR подбирали, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов. Программа амплификации включала предварительную денатурацию при 94°C в течение 3 минут, далее 50 циклов 94°C в течение 10 секунд и 58°C в течение 50 секунд.

Для исследования случай-контроль [3], сравнения частот генотипических распределений, между исследуемой и контрольной группами применялись критерий χ^2 . Для описания соотношения частот генотипов и аллелей генов использовали равновесие Харди-Вайнберга. Различия между выборками считались статистически достоверными при значении для $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS для Windows, версии 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Результаты

У больных циррозом печени вирусной этиологии средний возраст составил $49,70 \pm 9,65$ распределение жен./муж. 41/49 соответственно. У больных хроническими вирусными гепатитами, средний возраст $41,99 \pm 13,19$, из них 174 женщин и 122 мужчин. И у контрольной группы средний возраст составил $42,39 \pm 13,28$ из них 175 женщин и 91 мужчин (таблица 1).

Таблица 1.

Распределение больных циррозом печени вирусной этиологии, хроническими вирусными гепатитами В и С и контрольной группы по полу и возрасту.

Распределение	Пациенты с циррозом печени вирусной этиологии (n=90)	Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В/С (n=296)	Контрольная группа (здоровые лица) (n=266)
Пол (муж/жен)	49/41	122/174	91/175
Средний возраст	49,70±9,65	41,99±13,19	42,39±13,28
Хронический вирусный гепатит В	45	96	–
Хронический вирусный гепатит С	37	200	–
ХВГВ + ХВГС	8	-	

Анализ данных полиморфизма гена *IL10* rs1800872 в группах сравнения цирроз печени вирусной этиологии и контроль, хронический вирусный гепатит и контроль показан в таблице 2.

Частота встречаемости аллеля А в группе ЦП и контроль выше (ОШ=1,56, 95% ДИ 1,11 –

2,19, p=0,01) чем в группе ХВГ и контроль (ОШ=1,44, 95% ДИ 1,14 –1,82, p=0,002) и имеет статистически значимые отличия между заболеванием (ЦП и ХВГ) и здоровым контролем (таблица 2).

Таблица 2.

Распределение генотипов, аллелей полиморфизма *IL10* rs1800872.

Сравнение цирроза печени, хронического вирусного гепатита и контрольной группы.

	Цирроз печени (n=90)	Хронический вирусный гепатит В и С (n=296)	Контроль (здоровые лица) (n=266)	Сравнение ЦП и контроль		Сравнение ХВГ и контроль	
				p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)
Аллель							
A	0,583	0,564	0,474	0,01	1,56 (1,11 – 2,19)	0,002	1,44 (1,14 – 1,82)
C	0,417	0,436	0,526		0,64 (0,46 – 0,90)		0,70 (0,55 – 0,88)
Генотип							
AA	29 (0,322)	89 (0,301)	67 (0,252)	0,02	1,41 (0,84 – 2,38)	0,001	1,28 (0,88 – 1,85)
AC	47 (0,522)	156 (0,527)	118 (0,444)		1,37 (0,85 – 2,21)		1,40 (1,00 – 1,95)
CC	14 (0,156)	51 (0,172)	81 (0,305)		0,42 (0,22 – 0,79)		0,48 (0,32 – 0,71)
AA+AC	0,844	0,828	0,695	0,006	2,38 (1,27 – 4,45)	<0,001	2,10 (1,41 – 3,13)

Частота встречаемости генотипа АА в сравнении ЦП и контроль (ОШ=1,41, 95% ДИ 0,84 – 2,38, p=0,02) и в группе ХВГ и контроль (ОШ=1,28, 95% ДИ 0,88 – 1,85, p=0,001) не имеет существенного отличия между собой.

Генотип АС у больных циррозом печени и у контрольной группы (ОШ=1,37, 95% ДИ 0,85 – 2,21, p=0,02) так же не имеет существенного отличия между собой. При сравнении хронического вирусного гепатита и

Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.

Благодарность. Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.

контрольной группы (ОШ=1,40, 95% ДИ 1,00 – 1,95, $p=0,001$) имеются статистически значимые различия. И генотип СС в первой группе (ОШ=0,42, 95% ДИ 0,22 – 0,79, $p=0,02$) и во второй группе (ОШ=0,4, 95% ДИ 0,32 – 0,71, $p=0,001$) не имеют существенных различий.

При объединении генотипов АА и АС, частота встречаемости в группе ЦП и контроль выше (ОШ=2,38, 95% ДИ 1,27 – 4,45, $p=0,006$), чем в группе ХВГ и контроль (ОШ=2,10, 95% ДИ 1,41 – 3,13, $p<0,001$), в обеих группах имеются статистически значимые отличия (таблица 2).

Анализ данных полиморфизма гена *IL10* rs1800872 в группах сравнения цирроз печени вирусной этиологии и хронический вирусный гепатит, цирроз печени + хронический вирусный гепатит и контроль показан в таблице 3.

Частота встречаемости аллель А (ОШ=1,08, 95% ДИ 0,77 – 1,52, $p=0,65$) и

аллель С (ОШ=0,92, 95% ДИ 0,66 – 1,30, $p=0,65$) в группе ЦП и ХВГ не имеет существенного отличия. При сравнении группы ЦП+ХВГ и контроль, аллель А (ОШ=1,46, 95% ДИ 1,17 – 1,83, $p=0,0007$) имеет статистически значимые отличия, и аллель С (ОШ=0,68, 95% ДИ 0,55 – 0,85, $p=0,0007$) не имеет существенных отличий (таблица 3).

Частота встречаемости генотипов АА (ОШ=1,11, 95% ДИ 0,67 – 1,84, $p=0,89$), АС (ОШ=0,98, 95% ДИ 0,61 – 1,57, $p=0,89$) и СС (ОШ=0,88, 95% ДИ 0,46 – 1,69, $p=0,89$) при сравнении группы ЦП и контроль нет существенных различий.

В группе ЦП+ХВГ и контроль аллель АА (ОШ=1,31, 95% ДИ 0,92–1,86, $p=0,0002$) не имеет отличий, АС (ОШ=1,39, 95% ДИ 1,02–1,90, $p=0,0002$) имеются статистически значимые отличия и СС (ОШ=0,46, 95% ДИ 0,32–0,67, $p=0,0002$) так же не имеет отличий (таблица 3).

Таблица 3.

Распределение генотипов, аллелей полиморфизма *IL10* rs1800872.

Сравнение цирроза печени с хроническим вирусным гепатитом и цирроза печени + хронического вирусного гепатита с контрольной группы.

	Цирроз печени (n=90)	Хронический вирусный гепатит В и С (n=296)	Контроль (здоровые лица) (n=266)	Сравнение ЦП и ХВГ		Сравнение ЦП+ХВГ и контроль	
				p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)
Аллель							
A	0,583	0,564	0,474	0,65	1,08 (0,77 – 1,52)	0,0007	1,46 (1,17 – 1,83)
C	0,417	0,436	0,526		0,92 (0,66 – 1,30)		0,68 (0,55 – 0,85)
Генотип							
AA	29 (0,322)	89 (0,301)	67 (0,252)	0,89	1,11 (0,67 – 1,84)	0,0002	1,31 (0,92 – 1,86)
AC	47 (0,522)	156 (0,527)	118 (0,444)		0,98 (0,61 – 1,57)		1,39 (1,02 – 1,90)
CC	14 (0,156)	51 (0,172)	81 (0,305)		0,88 (0,46 – 1,69)		0,46 (0,32 – 0,67)

Обсуждение

Настоящее исследование направлено на анализ полиморфизма гена *IL10* (rs1800872) для оценки риска развития цирроза печени в казахской популяции.

Генотипирование rs1800872, расположенного в положении -592 промотора гена *IL10*, показало статистически значимые различия у больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии в

Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.

Благодарность. Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.

сравнении с контрольной группой. Аллель А, и объединение генотипов АА+АС IL10 rs1800872, встречается чаще у больных ЦП и ХВГ, чем у контрольной группы и наоборот, аллель С встречается чаще, и генотипы АА+АС реже у здоровых лиц. Исходя из этого, мы можем предполагать, что аллель А и генотип АА+АС ассоциированы с хроническими вирусными гепатитами и повышают риск развития цирроза печени вирусной этиологии. Аллель С и генотип СС в свою очередь снижает риск хронизации вирусных заболеваний печени.

Полиморфизм гена интерлейкин-10, в положении -592, по данным исследователей регулирует воспалительную реакцию в организме и моделирует фиброгенез печени [18,22]. У авторов Yee L. J. et al., при исследовании гена IL10 rs1800872, генотип АС связан с высокой частотой развития цирроза печени [24]. Ряд авторов считают, что IL10 -592 влияет на репликацию вируса гепатита С или иммунную систему хозяина, что в свою очередь влияет на результаты лечения [14]. Так же доказано, что rs1800872 имеет большое значение в определении начальной реакции хронического вирусного гепатита В на лечение пегелированными интерферонами [22].

В мета-анализе проведенном в 2015 году Ren H at al. подтверждает что, полиморфизм гена IL10 в положении -819 С/Т связан с хроническим вирусным гепатитом В, а так же гаплотипы в положении -1082А/А; -819С/Т; -592А/С связаны с прогрессированием хронических вирусных гепатитов в Азии [19].

Таким образом, анализ литературных источников свидетельствует о том, что полиморфизм гена IL10 аллель А ассоциирована с хроническими воспалительными заболеваниями. В свою очередь это подтверждает нашу теорию ассоциации аллеля А и генотипа АА+АС с хроническими вирусными гепатитами и риском развития цирроза печени вирусной этиологии в казахской популяции.

Вывод. Оценка влияния полиморфизма гена цитокина IL10 (rs1800872) на развитие цирроза печени вирусной этиологии и

хронического вирусного гепатита в казахской популяции показала, что аллель А и генотип АА+АС ассоциирован с хроническими вирусными гепатитами и риском развития цирроза печени вирусной этиологии в казахской популяции.

Литература:

1. Арсентьева Н. А., Семенов А. В., Тотолян А. А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С // Инфекция и иммунитет. 2012. Т. 2. №. 4. С. 687-698.
2. Бодиенкова Г. М., Титова Ж. В. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (Обзор) // Успехи современного естествознания. 2015. №. 1. С. 4.
3. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 4. С. 5-17.
4. Емельянова А. Н., Витковский Ю. А. Генетический полиморфизм IL-10 и CRP у больных с циррозом печени вирусной этиологии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. №4. С. 39-41.
5. Масабаева М. Р.; Аукунов Н. Е. и др. Молекулярно-генетические механизмы развития осложнений хронических вирусных гепатитов В и С (Обзор литературы) // Наука и здравоохранение. 2014. № 1. С. 11-14.
6. Сегизбаева А. К., Шаймерденов С. А., Рахметова В. С. Организация медицинской помощи больным с вирусными гепатитами в Гепатологическом центре Астаны // Клиническая медицина Казахстана. 2013. №1 (27). С.9-10.
7. Руднева Е. Хельсинская декларация этических принципов: версия 2008г. // Український медичний часопис. 2009. №. 1. С. 69.
8. Самоходская Л. М. и др. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т. 17. №. 2. С. 50-56.

Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.

Благодарность. Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.

9. Шайзадина Ф. М. и др. Эпидемиологическая ситуация вирусных гепатитов в небольшом городе центрального Казахстана // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. №.8. С. 3.

10. Akdis C. A., Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs // J Clin Invest. 2014. T. 124. №. 11. P. 4678-80.

11. Fu C. et al. β -Catenin in dendritic cells exerts opposite functions in cross-priming and maintenance of CD8+ T cells through regulation of IL-10 // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015. №. 9. P. 2823-2828.

12. Gerger A. et al. Association of interleukin-10 gene variation with breast cancer prognosis // Breast cancer research and treatment. 2010. T. 119. №.3. P. 701-705.

13. Hatzakis A. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm—volume 2 // Journal of viral hepatitis. 2015. T. 22. №. s1. P. 26-45.

14. Imran M., Manzoor S., Ashraf J., Khalid M., Tariq M., Khaliq H. M., & Azam S. Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection // Virol J. 2013. T. 10. P. 299.

15. Jacobson I. M., Gordon S. C., Kowdley K. V., Yoshida E. M., Rodriguez-Torres M., Sulkowski M. S. et al.. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options // N Engl J Med. 2013. P. 77.

16. Langsenlehner U. et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk // Breast cancer research and treatment. 2005. T. 90. №. 2. P. 113-115.

17. Locarnini S. et al. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs // Journal of hepatology. 2015. T. 62. №. 1. P. 76-86.

18. Nelson D. R. et al. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders // Gastroenterology. 2000. T. 118. №. 4. P. 655-660.

19. Ren H., Zhang T. T., Hu W. L. A-819 C/T polymorphism in the interleukin-10 promoter is

associated with persistent HBV infection, but-1082 A/G and-592A/C polymorphisms are not: a meta-analysis // Archives of virology. 2015. T. 160. №. 3. P. 747-756.

20. Sweeney L. et al. Informing the design of a national screening and treatment programme for chronic viral hepatitis in primary care: qualitative study of at-risk immigrant communities and healthcare professionals // BMC health services research. 2015. T. 15. №. 1. P. 97.

21. Thompson K. et al. Interleukin-10 expression and function in experimental murine liver inflammation and fibrosis // Hepatology. 1998. T. 28. №. 6. P. 1597-1606.

22. Wang S., Huang D., Sun S., Ma W., & Zhen Q. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis B to interferon alpha // Virology journal. 2011. T. 8. №. 28. P. 422.

23. World Health Organization et al. The Third Hepatitis B Expert Resource Panel Consultation, 12-13 January 2015, Seoul, Republic of Korea: report. – Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific, 2015.

24. Yee L. J. et al. Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection // Hepatology. 2001. T. 33. №. 3. P. 708-712.

25. Yuan J. M. et al. Genetic polymorphisms of epidermal growth factor in relation to risk of hepatocellular carcinoma: two case-control studies // BMC gastroenterology. 2013. №. 1. P. 32.

26. Zhao Q. et al. Epigenetic modifications in hepatic stellate cells contribute to liver fibrosis // The Tohoku journal of experimental medicine. 2013. T. 229. №. 1. P. 35-43.

References:

1. Arsent'eva N. A., Semenov A. V., Totolyan A. A. Rol' polimorfizma genov tsitokinov pri virusnom gepatite C [Role polymorphism of genes cytokine at viral hepatitis C]. Infektsiya i immunitet [Infection and immunology]. 2012, 4, pp. 687-698.

2. Bodienkova G. M., Titova Zh. V. Rol' polimorfizma i ekspressii ot del'nykh genov tsitokinov v formirovanii patologii (Obzor) [The role of polymorphism and expression of separate genes cytokine in formation of pathology

Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.

Благодарность. Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследований.

(Review)]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Achievements of modern natural sciences]. 2015, 1, pp. 4.

3. Grzhibovskii A. M., Ivanov S. V., Gorbatoва M. A. Issledovaniya tipa «sluchai-kontrol'» v zdravookhraneniі ["Case-control" researches in health care]. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2015, 4, pp. 5-17. [in Kazakhstan]

4. Emel'yanova A. N., Vitkovskii Yu. A. Geneticheskii polimorfizm IL-10 i CRP u bol'nykh s tsirrozm pečeni virusnoi etiologii [Genetic polymorphism of IL-10 and CRP at patients with cirrhosis of a virus etiology]. Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk) [The Siberian medical journal (Irkutsk)]. 2013, 4, pp. 39-41.

5. Masabaeva M. R.; Aukenov N. E. et al. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy razvitiya oslozhnenii khronicheskikh virusnykh gepatitov B i C (Obzor literatury) [Molecular genetic mechanisms of developing complications of chronic viral hepatitis B and C (Literature review)]. Nauka i zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2014, 1, pp. 11-14. [in Kazakhstan]

6. Segizbaeva A. K., Shaimerdenov S. A., Rakhmetova V. S. Organizatsiya meditsinskoi pomoshchi bol'nym s virusnymi gepatitami v Gepatologicheskome tsentre Astany [The organization of medical care by the patient with viral hepatitis in the Hepatology center of Astana]. Klinicheskaya meditsina Kazakhstana [Clinical medicine of Kazakhstan]. 2013, 1, pp.9-10.

7. Rudneva E. Khel'sinskaya deklaratsiya eticheskikh printsipov: versiya 2008 g [Helsinki declaration of ethical principles: version of 2008]. Ukraїnskii medichnii chasopis [Ukrainian medical magazine]. 2009, 1, pp. 69.

8. Samokhodskaya L. M. et al. Prognosticheskoe znachenie kombinatsii allel'nykh variantov genov tsitokinov i gemokhromatoza u bol'nykh khronicheskim gepatitom C [Predictive value of a combination of allelic options of genes of cytokine and hemochromatosis at patients with chronic hepatitis C]. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [The Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology]. 2007, 2, pp. 50-56.

9. Shaizadina F. M. et al. Epidemiologicheskaya situatsiya virusnykh

gepatitov v nebol'shom gorode tsentral'nogo Kazakhstana [Epidemiological situation of viral hepatitis in the small city of the central Kazakhstan]. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniі [International journal of applied and basic researches.]. 2013, 8, pp. 3.

10. Akdis C. A., Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. J Clin Invest. 2014, 11, pp. 4678-80.

11. Fu C. et al. β -Catenin in dendritic cells exerts opposite functions in cross-priming and maintenance of CD8⁺ T cells through regulation of IL-10. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015, 9, pp. 2823-2828.

12. Gerger A. et al. Association of interleukin-10 gene variation with breast cancer prognosis. Breast cancer research and treatment. 2010, 3, pp. 701-705.

13. Hatzakis A. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm—volume 2. Journal of viral hepatitis. 2015, s1, pp. 26-45.

14. Imran M., Manzoор S., Ashraf J., Khalid M., Tariq M., Khaliq H. M., & Azam S. Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection. Virol J. 2013, 10, pp. 299.

15. Jacobson I. M., Gordon S. C., Kowdley K.V., Yoshida E. M., Rodriguez-Torres M., Sulkowski M. S. et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013. pp. 77.

16. Langsenlehner U. et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk. Breast cancer research and treatment. 2005, 2, pp. 113-115.

17. Locarnini S. et al. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. Journal of hepatology. 2015, 1, pp. 76-86.

18. Nelson D. R. et al. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. Gastroenterology. 2000, 4, pp. 655-660.

19. Ren H., Zhang T. T., Hu W. L. A-819 C/T polymorphism in the interleukin-10 promoter is associated with persistent HBV infection, but-

Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.

Благодарность. Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.

1082 A/G and-592A/C polymorphisms are not: a meta-analysis. Archives of virology. 2015, 3, pp. 747-756.

20.Sweeney L. et al. Informing the design of a national screening and treatment programme for chronic viral hepatitis in primary care: qualitative study of at-risk immigrant communities and healthcare professionals. BMC health services research. 2015, 1, pp. 97.

21.Thompson K. et al. Interleukin-10 expression and function in experimental murine liver inflammation and fibrosis. Hepatology. 1998, 6, pp. 1597-1606.

22.Wang, S., Huang, D., Sun, S., Ma, W., & Zhen, Q. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis B to interferon alpha. Virology journal. 2011, 28, pp. 422.

23.World Health Organization et al. The Third Hepatitis B Expert Resource Panel Consultation, 12-13 January 2015, Seoul, Republic of Korea: report. – Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific, 2015.

24.Yee L. J. et al. Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. Hepatology. 2001, 3, pp. 708-712.

25.Yuan J. M. et al. Genetic polymorphisms of epidermal growth factor in relation to risk of hepatocellular carcinoma: two case-control studies. BMC gastroenterology. 2013, 1, pp. 32.

26.Zhao Q. et al. Epigenetic modifications in hepatic stellate cells contribute to liver fibrosis. The Tohoku journal of experimental medicine. 2013, 1, pp. 35-43.

Контактная информация:

Масабаева Меруерт Равильевна – докторант PhD, Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103., Государственный медицинский университет города Семей

E-mail: meruer-m@mail.ru

Тел. 87007770230

Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.

Благодарность. Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.