

Получена: 6 мая 2016 / Принята: 14 июня 2016 / Опубликовано online: 30 июня 2016

УДК 616-002.365:575

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИЛ10 В ПОЛОЖЕНИИ -1082G/A У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

**Назира Б. Бекенова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>

**Андрей М. Гржибовский**<sup>2-5</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

**Лидия А. Муковозова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9732-3102>

**Нурлан Е. Аукенов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

<sup>1</sup> Государственный Медицинский Университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

<sup>2</sup> Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия;

<sup>3</sup> Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

<sup>4</sup> Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан;

<sup>5</sup> Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия.

### Резюме

**Целью** данного исследования является выявление связи полиморфизма гена *ИЛ10*-1082 GA (rs1800896) с заболеванием рожей у лиц казахской национальности.

**Материалы и методы:** Полиморфизм гена *ИЛ10*-1082 GA изучен у 206 больных рожей и 422 лиц контрольной группы. Из них у 143 больных первичной рожей и 63 больных рецидивирующей рожей. Для генотипирования были выделены геномная ДНК из крови. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реал-тайм. Для статистической обработки использовались критерий  $\chi^2$  Пирсона и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

**Результаты нашего исследования** показали, что как у больных рожей, так и у лиц контрольной группы чаще встречались G аллель (ОШ = 0.87; 95% ДИ: 0.68–1.12) и GG генотип (ОШ = 0.86; 95% ДИ: 0.61–1.19). Статистически значимых различий по частоте встречаемости аллеля А (ОШ = 1.14; 95% ДИ: 0.89–1.47) и АА (ОШ = 1.20; 95% ДИ: 0.73–2.00) генотипа у больных рожей с лицами контрольной группы также не выявлено. При сравнении больных первичной рожей (группа случая) и лиц контрольной группы, а также больных рецидивирующей рожей (группа случая) с лицами контрольной группы также наблюдались статистически не значимые результаты.

**Выводы.** Таким образом, нами не выявлено статистически значимой связи полиморфизма гена *ИЛ10*-1082 GA (rs1800896) с заболеванием рожей у лиц казахской национальности, причем независимо от течения заболевания.

**Ключевые слова:** рожа, полиморфизм, ген *ИЛ10*, казахская популяция.

## Abstract

**POLYMORPHISM OF IL10 GENE AT -1082G/A POSITION  
IN PATIENTS WITH ERYSIPELAS****Nazira B. Bekenova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>**Andrej M. Grjibovski**<sup>2-5</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>**Lidiya. A. Mukovozova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9732-3102>**Nurlan Ye. Aukenov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997><sup>1</sup> Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan;<sup>2</sup> Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;<sup>3</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;<sup>4</sup> International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;<sup>5</sup> North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia.

The aim of this study is reveal the association of polymorphism of IL10 gene (rs1800896) at 1082 GA position with the erysipelas in Kazakh population.

**Materials and methods.** The polymorphism of IL10 gene (rs1800896) was assessed in 206 patients with erysipelas and 422 control subjects. Of them 143 patients with primary erysipelas and 63 with recurrence erysipelas. Genomic DNA was extracted from blood for genotyping. Genotyping of polymorphism of IL10 gene (-1082 GA) was conducted by method of polymerase chain reaction in real time. Pearson's Chi tests and odds ratios (OR) with 95 % confidence intervals (CI) were using for statistical analysis.

**Our results** showed that G allele and GG genotype more common in both group: in patients and in control group (OR = 0.87; 95% CI: 0.68–1.12 and OR = 0.86; 95% CI: 0.61–1.19, respectively). Also statistical significant differences by the frequency of occurrence of allele A (OR = 1.14; 95% CI: 0.89–1.47) and AA (OR = 1.20; 95% CI: 0.73–2.00) genotype in patients with the control group are not revealed. When comparing patients with primary erysipelas (case group) and control group, and patients with recurrent erysipelas (case group) with a individuals of control group were also observed no statistically significant results.

**Conclusions.** So, our results suggested that no association of polymorphism of IL10 gene (rs1800896) at position -1082 GA with erysipelas in Kazakh population.

**Key words:** erysipelas, polymorphism, *IL10* gene, Kazakh population.

## Түйіндеме

**ТІЛМЕМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ИЛ10 ГЕНІНІҢ  
ПОЛИМОРФИЗМІ (-1082G/A)****Назира Б. Бекенова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>**Андрей М. Гржибовский**<sup>2-5</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>**Лидия А. Муковозова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9732-3102>**Нурлан Е. Ауkenov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

Исследование выполнено в рамках грантового финансирования «Молекулярно-генетические основы прогнозирования исходов хронических вирусных гепатитов, рожи и бруцеллеза». № Государственной регистрации 0115РК 01852.

- <sup>1</sup> Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан;  
<sup>2</sup> Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;  
<sup>3</sup> Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;  
<sup>4</sup> Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Түркістан қ., Қазақстан;  
<sup>5</sup> Солтүстік-Шығыс Федералдық университеті, Якутск қ., Ресей.

Бұл жұмыстың мақсаты қазақ ұлты өкілдерінде *IL10* генінің полиморфизмімен (rs1800896) тілме ауруының байланысын анықтау болып табылады.

**Құралдар мен әдістер.** *IL10*-1082 GA гендік полиморфизмі 206 науқас пен 422 сау адамда зерттелді. Оның ішінде 143 біріншілік тілмемен ауыратын және 63 қайталамалы тілмемен ауыратын науқастар. Генотиптеу нақты уақыт режимінде полимеразды тізбекті реакция әдісімен жасалды. Статистикалық өңдеу  $\chi^2$  Пирсон критеріін және 95% сенімді интервалымен (СИ) шанстар қатынасын (ШҚ) қолданумен жүргізілді.

**Зерттеу нәтижелері.** Зерттеу нәтижесінде G аллель мен GG генотип науқастарда да (ШҚ = 0.87; 95% СИ: 0.68–1.12) және сау адамдарда да (ШҚ = 0.86; 95% СИ: 0.61–1.19) жиі кездесетіні анықталды. Сонымен қатар А аллелінің және AA генотипінің кездесуі бойынша да статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалған жоқ (ШҚ = 1.14; 95% СИ: 0.89–1.47) және AA (ШҚ = 1.20; 95% СИ: 0.73–2.00). Біріншілік тілмемен ауыратын науқастарды сау адамдармен және қайталамалы тілмемен ауыратын науқастарды сау адамдармен салыстырғанда да статистикалық маңызы бар нәтижелер байқалған жоқ.

**Қортынды.** Сонымен, қазақ ұлты өкілдерінде *IL10*-1082 GA (rs1800896) гендік полиморфизмімен тілме ауруының байланысы байқалмады.

**Түйінді сөздер:** тілме, полиморфизм, *IL10* гені, қазақ популяциясы.

#### Библиографическая ссылка:

Бекенова Н.Б., Гржибовский А.М., Муковозова Л.А., Ауkenov Н.Е. Полиморфизм гена *IL10* в положении -1082G/A у больных рожей // Наука и Здравоохранение. 2016. №3. С. 34-45.

Bekenova N.B., Grijbovski A.M., Mukovozova L.A., Aukenov N.Ye. Polymorphism of *IL10* gene at -1082G/A position in patients with erysipelas. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 3, pp. 34-45.

Бекенова Н.Б., Гржибовский А.М., Муковозова Л.А., Ауkenov Н.Е. Тілмемен ауыратын науқастарда *IL10* генінің полиморфизмі (-1082G/A) // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №3. Б. 34-45.

#### Актуальность

В прогнозировании клинического течения рожи не исключается участие генетического фактора, в частности, полиморфизма генов некоторых цитокинов, имеющих существенное значение в развитии заболевания. В связи с этим поиск генетических маркеров восприимчивости и особенностей течения заболевания среди аллелей полиморфизмов генов цитокинов представляет теоретический и практический интерес. Это позволит не только значительно углубить существующие представления о патогенезе рожи, но и разработать наиболее эффективные методы

прогнозирования предрасположенности к развитию заболевания.

На сегодняшний день имеется значительное количество работ, в которых представлены данные о наличии ассоциаций между вариантами аллелей генов регуляторных молекул и предрасположенностью к тем или иным заболеваниям, в том числе и к инфекционным. В этом отношении достаточно широко изучен полиморфизм гена ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли) в положении 308G/A, признанного как маркер плохого прогноза у больных, перенесших церебральную малярию [13], септический шок [15], цирроз печени при

Исследование выполнено в рамках грантового финансирования «Молекулярно-генетические основы прогнозирования исходов хронических вирусных гепатитов, рожи и бруцеллеза». № Государственной регистрации 0115PK 01852.

гепатите С [24] и менингококковую инфекцию [17] а также как фактор, повышающий восприимчивость к инфекциям.

Предрасположенность к туберкулезу легких связывают с генотипами GG (Т-330G) гена IL2; CT и TT (С-590Т) гена IL4, AA (С-592А) гена ИЛ-10; GA и AA (G-308А) гена TNF А; TT (С-509Т) гена TGF-γ и AA (+874А/Т) гена IFN-γ [7].

Генетическая информация о цитокинах может быть важной и полезной для определения групп риска при прогнозировании развития инфекционных заболеваний, в том числе и рожи.

ИЛ-10 продуцируется в основном Т-клетками и оказывает ингибирующее действие на воспалительные и пролиферативные процессы. Играет ключевую роль в противовирусном иммунном ответе [10], стимулирует дифференцировку и пролиферацию В-клеток, продуцирующих иммуноглобулины М, G и А. Ген ИЛ-10 расположен на 1q31-32 хромосоме в промоторной области и имеет 5 экзонов и 4 интрона [22,23]. Наиболее изучены три полиморфизма этого гена: rs1800871, rs1800872 и rs1800896, из которых последний играет важную роль при инфекционных заболеваниях, в связи с тем, что с ним связывают продукцию самого цитокина [19].

Согласно мета - анализу, AA генотип полиморфизма ИЛ10-1082 GA (rs1800896) был связан со значительно меньшим риском инфицирования вирусом гепатита В в китайской популяции [25], но в то же время полиморфизмы гена ИЛ10 повышают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы среди корейской, тайваньской и китайской популяций [25]. Установлено, что элиминация вируса при внутриутробном заражении вирусом гепатита В коррелирует с преобладанием G аллеля [26], а снижение вирусной нагрузки у детей больных вирусным гепатитом В в иммуновоспалительной фазе ассоциируется GG генотипом [25].

Предполагаемая связь хронического вирусного гепатита С с полиморфизмом -1082 G/A, в частности, с GG генотипом была выявлена в исследованиях, проведенных в иранской популяции, тогда как генотип GA

определялся чаще среди лиц контрольной группы [21].

Значимость полиморфизма гена ИЛ-10 в позиции -1082 G/A изучалась и при паразитарных заболеваниях. В исследованиях, проведенных в эндемичном по малярии районе Южной Бразилии, оценивалась связь полиморфизма гена ИЛ-10 с восприимчивостью к малярии. Результаты исследований показали, что у малярия - положительных людей чаще встречался гетерозиготный вариант GA. Однако, авторы не выявили связи с полиморфизмом гена ИЛ-10 с малярией, так как распределение полиморфизма не находилось в равновесии Харди-Вайнберга [18].

Большое количество проведенных исследований по полиморфизму rs1800896 при лепре послужило основанием для проведения мета-анализа, по результатам которого не выявлено значимых ассоциаций с заболеванием данного полиморфизма [9].

Исследования, проводимые при бактериальных инфекциях, касаются в основном туберкулеза. Результаты исследований связи туберкулеза с полиморфизмом гена ИЛ-10 в позиции -1082 G/A имеют также противоречивый характер. Значимая ассоциация AA генотипа полиморфизма гена ИЛ-10 с туберкулезом выявлена в исследованиях, проведенных среди китайской популяции. В то же время, по данным Meenakashі Р.и соавт. [14], риск заболевания туберкулезом был связан с GA генотипом. Авторы также выявили статистически значимые различия по GG генотипу у больных туберкулезом с лицами контрольной группы. GG генотип чаще встречался у здоровых лиц. В противоположность этим данным исследования, проведенные у детей в Египте, не выявили значимой связи этого полиморфизма с туберкулезной инфекцией [16].

При изучении частоты встречаемости полиморфизма гена ИЛ-10 при инфекционнозависимой бронхиальной астме установлено, что у больных чаще определялся гетерозиготный вариант GA, что,

по мнению авторов, имеет значение при хроническом воспалении у больных данным заболеванием [6].

Что же касается рожи, то имеются лишь единичные сообщения, посвященные выяснению значимости полиморфизма гена *ИЛ-10* в позиции -1082 GA [4]. Авторы считают, что этот полиморфизм увеличивает риск развития рецидивирующего течения заболевания. По данным этих авторов, у больных рожей в 5 раз чаще встречался аллель А, а также наблюдалось увеличение доли генотипов GA и GG [4].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что исследования, проведенные по изучению ассоциаций полиморфизма гена *ИЛ-10* в позиции -1082 GA при бактериальных инфекциях, в том числе и при роже, немногочисленны и те неоднозначны. Весьма сложно определить значимость конкретного генотипа данного полиморфизма в патогенезе рожи, поскольку авторами [4] изучена частота встречаемости аллелей и генотипов. В связи с этим, учитывая важность участия генетического фактора в развитии и течении инфекционных заболеваний, необходимы дальнейшие иммуногенетические исследования, в частности, по изучению значимости полиморфизма гена *ИЛ-10* в позиции -1082 GA при роже, тем более, что нами уже проведены исследования по выяснению роли полиморфизмов гена *ИЛ-17 А* (rs8193036, rs2275913) при этой инфекции [2].

### Материалы и методы

#### *Дизайн исследования и выборка*

Дизайн исследования - «случай-контроль» [3] В исследование было включено 206 ранее переболевших или больных рожей (случаи) и 422 человека с исключенным диагнозом рожи (контроли). Все участники исследования были лица казахской национальности. Отбор в группу случаев с диагностированной рожей проводился из поступивших больных в инфекционную больницу г. Семей последовательно за период с сентября 2013 года по сентябрь 2015 года. Дополнительно набор больных проводился в семейно-

врачебных амбулаториях (№ 1, 2, 3, 9, 11, 16, 17) и поликлиниках (№4 смешанного типа, консультативно-диагностическая № 3, г. Семей, Казахстан) за тот же период. Информация о лицах, ранее переболевших рожей, была взята из архивных данных историй болезней больных рожей, находившихся на стационарном лечении в Инфекционной больнице города Семей с января 2008 года по август 2013 года. Контрольная группа была сформирована из лиц, проходивших профилактические осмотры в вышеуказанных семейно-врачебных амбулаториях и поликлиниках, и у которых диагноз рожи был исключен. Диагноз рожи был поставлен на основании клинических и анамнестических данных согласно коду МКБ-10 (Международная классификация болезней - 10).

Критериями включения в группу случаев являлись: установленный диагноз рожи, возраст 18 лет и старше, казахская национальность, эритематозная и эритематозно-буллезные формы заболевания, проживание на территории г. Семей.

Критериями исключения были генетические заболевания в анамнезе, онкологические заболевания, хронические вирусные гепатиты, бруцеллез, иммунодефицитные состояния в анамнезе, заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, печени, крови в терминальной стадии и гнойные осложнения рожи в виде абсцесса, флегмоны, некротического фасциита.

Критериями включения для контрольной группы были: исключенный диагноз рожи и отсутствие заболевания в анамнезе, возраст 18 лет и старше, казахская национальность, проживание на территории г. Семей. Критерии исключения были аналогичны таковым в группе случаев.

#### *Сбор данных*

Выделение геномной ДНК из крови проводилось при помощи наборов QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Germany) в соответствии с инструкцией изготовителя. Концентрации ДНК были измерены при помощи Nanophotometer P330 (Implen).

Генотипирование ДНК проводилось на амплификаторе CFX96™ Real-Time PCR (Bio-Rad). 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. Исследования проводились на базе Республиканского Государственного предприятия (РГП) «Национальный центр биотехнологий», г. Астана.

*Статистическая обработка данных*

Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма гена *ИЛ10* между группой случаев и группой контролей проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и отношений шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Сравнения проводились в группе больных рожей и здоровых лиц, далее в подгруппах больных (первичной и рецидивирующей) с лицами контрольной группы. Соотношение частот генотипов и аллельных вариантов генов проверялось на соответствие закону Харди-Вайнберга. Статистические расчеты проводились на калькуляторе для генетических расчетов по программе Ген Эксперт. ([http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)).

Протокол исследования был разработан и утвержден на заседании Этического комитета Государственного медицинского университета города Семей (протокол №2 от 13.11.2013 года). Все участники исследования были

информированы о цели и методах исследования и дали письменное согласие на участие.

**Результаты.** Средний возраст больных, генотипированных по полиморфизму гена *ИЛ-10* rs1800896 составил 51,5 лет (95% ДИ: 49,7 – 53,4). Средний возраст лиц контрольной группы составил 42,4 (95% ДИ: 41,2 – 43,6). Количество женщин и мужчин среди больных рожей было 111 (53,9%) и 95 (46,1%), соответственно. Среди лиц контрольной группы количество женщин составило 176 (41,7%), а мужчин – 246 (58,3%).

Распределение аллелей и генотипов в группе случаев и контролей соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p=0,27$  и  $p=0,11$ , соответственно).

По результатам исследования частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма гена *ИЛ10* (rs1800896) нами выявлено, что у больных рожей аллель G полиморфизма гена *ИЛ10* (rs1800896) встречается чаще по сравнению с A аллелем. Среди лиц контрольной группы также G встречался чаще по сравнению аллелем A. Исследование частоты встречаемости генотипов показало, что наиболее часто определялись GG и AG генотипы, а генотип AA редко, причем как у больных рожей так и у здоровых лиц. Статистически значимых различий по частоте встречаемости аллелей и генотипов между группами случая и контроля не выявлено (таблица 1).

Таблица 1.

**Соотношение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов генов *ИЛ10* (rs1800896) у больных рожей и у здоровых лиц.**

rs1800896	Случаи (n=206)	Контроли (n=422)	$\chi^2$	P
Аллели				
G	66,2%	69,2%	1.10	0.29
A	33,7%	30,8%		
Генотипы				
GG	45,6%	49,5%	1.02	0.6
AG	41,3%	39,3%		
AA	13,1%	11,1%		

*Примечание:*  $\chi^2$ - значение Хи-квадрат Пирсона, p- достигнутый уровень значимости.

Результаты нашего исследования по ассоциации полиморфизма гена *ИЛ10* (rs1800896) с заболеванием рожей показало, что в группе случаев шансы иметь С или Т

*Исследование выполнено в рамках грантового финансирования «Молекулярно-генетические основы прогнозирования исходов хронических вирусных гепатитов, рожи и бруцеллеза». № Государственной регистрации 0115РК 01852.*

аллели, а также СС, СТ и ТТ генотипы статистически значимо не отличались от таковой в группе контроля.

Статистически значимой ассоциации полиморфизма гена *ИЛ10* (rs1800896) с первичной и рецидивирующей розей также не выявлено. Шансы наличия аллелей и генотипов

в группе случаев значимо не отличались при сравнении с контрольной группой.

Данные по результатам исследования связи генетического маркера (*ИЛ10* (rs1800896)) с развитием рожи и ее рецидивирующего течения представлены в таблице 2.

Таблица 2.

### Связь полиморфизма гена *ИЛ10* (rs1800896) с заболеванием розей

Сравниваемые группы	Аллели/ генотипы	$\chi^2$	p	ОШ (95% ДИ)
Больные розей (n=206) и лица контрольной группы	G	1.10	0.29	0.87 (0.68–1.12)
	A			1.14 (0.89–1.47)
	GG	1.02	0.6	0.86 (0.61–1.19)
	AG			1.08 (0.77–1.52)
	AA			1.20 (0.73–2.00)
Первичная рожа (n=143) и лица контрольной группы	G	0.10	0.75	0.95 (0.71-1.27)
	A			1.05 (0.79-1.40)
	GG	0.49	0.78	0.90 (0.61–1.31)
	AG			1.15 (0.78–1.69)
	AA			0.94 (0.51-1.73)
Рецидивирующая рожа(n=63) и лица контрольной группы	G	2.69	0.1	0.72 (0.49-1.07)
	A			1.38 (0.94-2.04)
	GG	3.34	0.19	0.76 (0.45-1.30)
	AG			0.95 (0.55-1.64)
	AA			1.88 (0.93-3.77)

Примечание:  $\chi^2$ - значение Хи-квадрат Пирсона, p - достигнутый уровень значимости, ОШ – отношение шансов.

### Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма гена *ИЛ-10* среди больных розей и лиц контрольной группы статистически значимо не отличались. Ассоциации заболевания розей с полиморфизмом гена *ИЛ10* (rs1800896) в позиции -1082 GA не выявлено.

Наше исследование имеет ряд недостатков, в первую очередь, связанных с дизайном исследования. В исследованиях типа «случай – контроль» не исключается наличие систематических ошибок [3]. Отбор

группы случаев и контрольной группы проводился в пределах г. Семей. В связи с этим, мы не можем экстраполировать наши результаты на всю казахстанскую популяцию. Также из-за «ошибок памяти», некоторые лица контрольной группы могли не вспомнить о перенесенной ранее (в детском возрасте) роже. В третьих, в данном исследовании не учитывалось воздействие других факторов риска, то есть не учитывался эффект потенциальных конфаундеров. В нашем исследовании мы не учитывали экологические и другие факторы, которые тоже могут иметь связь с заболеванием.

Исследование выполнено в рамках грантового финансирования «Молекулярно-генетические основы прогнозирования исходов хронических вирусных гепатитов, рожи и бруцеллеза». № Государственной регистрации 0115РК 01852.

Однако, их связь с изучаемыми генотипами маловероятна, поэтому конфаундинг-эффект можно считать незначительным.

Также к недостаткам нашего исследования можно отнести малый объем выборки. Отсутствие взаимосвязи рожи с полиморфизмом гена *ИЛ10* (rs1800896) в позиции -1082 GA, возможно, было связано с малым объемом выборки. Также соотношение случая к контролю составляло 1:2. Возможно, соотношение 1:3 или 1:4 (случая к контролю) позволило бы выявить ассоциацию данного полиморфизма с заболеванием рожей.

Тем не менее, несмотря на потенциальные недостатки, наше исследование имеет выраженные достоинства. Нами впервые определен полиморфизм rs1800896 гена *ИЛ-10* в казахской популяции. Однако результаты наших исследований по частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизм гена *ИЛ10* (rs1800896) в позиции -1082 GA у лиц контрольной группы, не совпадают с данными базы SNP [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=1800896](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=1800896), согласно которой частота встречаемости генотип AA достигает до 90% среди азиатской популяции, в то время как в нашем исследовании лиц контрольной группы AA генотип встречался лишь в 11,1%. Возможно, это связано с тем, что наши исследования были проведены только у лиц казахской национальности, проживающих в регионе города Семей, тогда как азиатская популяция включает и лиц других национальностей, проживающих в других регионах.

В то же время, Емельянова и соавт. [4] в своем исследовании, проведенном среди жителей Забайкальского края, выявили, что частота встречаемости А аллеля полиморфизма гена *ИЛ10* (rs1800896) в позиции -1082 GA у больных рожей была в 5 раз выше по сравнению с контрольной группой. Однако, авторами [4] не указаны уровни статистической значимости (р) для данных различий. В нашем исследовании частота встречаемости А аллеля была незначительно выше среди больных рожей, но эти различия не были статистически

значимыми. Кроме этого, авторами [4] выявлено, что у больных рожей чаще встречаются AA и GA генотипы. В свою очередь, наше исследование показало, что как у больных рожей, так и у здоровых лиц наиболее часто встречаются GG и GA генотипы. Что же касается связи полиморфизма с заболеванием, то авторы [4] считают, что полиморфизм гена *ИЛ10* (rs1800896) в позиции -1082 GA повышают риск развития рецидивирующих форм рожи, но в то же время, показатели расчета ОШ не представлены. Расчет ОШ в нашем исследовании не выявило статистически значимой связи данного полиморфизма с заболеванием рожей, а также с ее рецидивирующим течением.

ИЛ-10 - противовоспалительный цитокин, продуцируется преимущественно активированными Th-2 – лимфоцитами, моноцитами, макрофагами В-лимфоцитами, основная функция которого заключается в изменении иммунного ответа с Th-1 на Th-2 [5]. Значимую роль ИЛ-10 играет в патогенезе вирусных инфекций. Немало исследований посвящено изучению ИЛ-10 при вирусных инфекциях [5,8,1], в частности, при вирусных гепатитах [8,20].

Наибольший интерес представляют исследования полиморфизма rs1800896 гена *ИЛ10* в позиции -1082 G/A, которые также показывают значимую ассоциацию этого полиморфизма с вирусными инфекциями, в частности, с хроническим вирусным гепатитом С. Некоторые авторы предполагают [21, 11], наличие у носителей GG генотипа предрасположенности к хроническим вирусным гепатитам С. В то время как генотип GA, может быть ассоциирован с протективным эффектом этого полиморфизма при хроническом вирусном гепатите С [12]. Однако, в нашем исследовании нам не удалось выявить значимой ассоциации полиморфизма гена *ИЛ10* с заболеванием рожей.

Таким образом, полиморфизм гена *ИЛ10* (rs1800896) в позиции -1082 GA не ассоциируется с рожей у лиц казахской национальности. Необходимы дальнейшие исследования с увеличением объема выборки.

*Исследование выполнено в рамках грантового финансирования «Молекулярно-генетические основы прогнозирования исходов хронических вирусных гепатитов, рожи и бруцеллеза». № Государственной регистрации 0115PK 01852.*



**Литература:**

1. Бедарева Т.Ю. Изменения цитокинового статуса в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей // Бюллетень сибирской медицины. 2009. №1. С.10-14.
2. Бекенова Н.Б., Гржибовский А.М., Муковозова Л.А., Смаил Е. М., Токаева А.З., . Полиморфизм rs8193036 гена ИЛ-17А в казахской популяции и его связь с продукцией ИЛ-17А у больных рожей // Экология человека. 2016. №. 4. С.50-55.
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., Кижло Л.Б., Калинина Э.Н. Прогностическое значение генетического полиморфизма молекул ИЛ-2 (Т330G), ИЛ-10 (С819Т), ИЛ-10 (G1082А) у больных рожей в Забайкальском крае // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012. № 21. С. 159-163.
5. Иванов В.В., Шупилов М.В. Интерлейкин-10 и острые респираторные вирусные инфекции // Здоровье - основа человеческого потенциала-проблемы и пути их решения. 2011. №. 1. С.101-106.
6. Костина Е.М., Молотилов Б.А., Баранова Н.И., Левашова О.А. Особенности полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17 А и ФНО – α у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами инфекционно-зависимой бронхиальной астмы // Аллергология и иммунология. 2013. №1. С. 5-9.
7. Ризванова Ф. Ф. и др. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // Практическая медицина. 2010. №. 6. С.41-43.
8. Юрко Е.В. Характеристика цитокинового обмена у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС // Міжнародний медичний журнал. 2014. №. 20. С.72-74.
9. Alvarado-Arnez L. E. Amaral E.P., Sales-Marques C., Durães S. M., Cardoso C.C., Nunes Sarno E., Pacheco A.G., Lana F.C., Moraes M.O. Association of IL10 Polymorphisms and Leprosy: A Meta-Analysis // PloS one. 2015. Vol. 10(9). P.1-13.
10. Brooks D. G, Trifilo M. , Edelmann K., Teyton L, Mc. Gavern D.B, Oldstone M.B. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo // Nature medicine. 2006. Vol. 12(11). P. 1301-1309.
11. da Silva N. M, Germano F.N, Vidalez – Braz B.M, Carmo Zanella Rd, dos Santos D.M, Lobato R, de Martinez A.M. Polymorphisms of IL-10 gene in patients infected with HCV under antiviral treatment in southern Brazil // Cytokine. 2015. Vol. 73(2). P. 253-257.
12. Gao Q. J., Liu D.W., Zhang S.Y, Jia M, Wang L.M, Wu L.Y, Wang S.Y, Tong L.X. Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection // World J Gastroenterol. 2009. Vol. 15(44). P. 5610-5619.
13. McGuire W., Hill A.V., Allsopp C.E., Greenwood B.M, Kwiatkowski D. Variation in the TNF-α promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria // Nature. 1994. Vol. 371(6497). P. 508-511.
14. Meenakshi P., Ramya S, Shruthi T, Lavanya J, Mohammed H.H., Vijayalakshmi V, Sumanlatha G. Association of IL-1β+ 3954 C/T and IL-10-1082 G/A Cytokine Gene Polymorphisms with Susceptibility to Tuberculosis // Scandinavian journal of immunology. 2013. Vol. 78(1). P. 92-97.
15. Mira J. P, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser M.R, Heshmati F, Cheval C, Monchi M, Teboul J.L., Riché F., Leleu G., Arbibe L., Mignon A., Delpech M., Dhainaut J.F. Association of TNF2, a TNF-α promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study // Jama. 1999. Vol. 282(6). P. 561-568.
16. Mosaad Y. M., Soliman O. E., Tawhid Z. E., Sherif D. M. Interferon-gamma+ 874 T/A and Interleukin-10-1082 A/G Single nucleotide Polymorphism in Egyptian Children with Tuberculosis // Scandinavian journal of immunology. 2010. Vol. 72 (4). P. 358-364.
17. Nadel S., Newport M. J., Booy R., Levin M. Variation in the tumor necrosis factor-α gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease // Journal of Infectious Diseases. 1996. Vol. 174(4). P. 878-880.

Исследование выполнено в рамках грантового финансирования «Молекулярно-генетические основы прогнозирования исходов хронических вирусных гепатитов, рожи и бруцеллеза». № Государственной регистрации 0115PK 01852.

18. *Pereira V. A., Sánchez-Arcila J.C., Teva A., Perce-da-Silva D.S., Vasconcelos M. P., Lima C. A., Aprígio C. J., Rodrigues-da-Silva R. N., Santos D.O., Banic D. M., Bonecini-Almeida M. G., Lima-Júnior J. C., Oliveira-Ferreira J.* IL10A genotypic association with decreased IL-10 circulating levels in malaria infected individuals from endemic area of the Brazilian Amazon // *Malaria journal*. 2015. Vol. 28(14). P. 1-12.

19. *Rattanasiri S., Mc Daniel D.O., Mc Evoy M., Anothaisintawee T., Sobhonslidsuk A., Attia J., Thakkinstian A.* The association between cytokine gene polymorphisms and graft rejection in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis // *Transplant immunology*. 2013. Vol. 28(1). P. 62-70.

20. *Rolly S. Chawla Y.K., Verma I., Kaur J.* Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian population // *The Indian journal of medical research*. 2014. Vol. 139(5). P. 737 - 745.

21. *Sepahi S. Pasdar A., Ahadi M., Gerayli S., Rostami S., Meshkat Z.* Haplotype Analysis of Interleukin-10 Gene Promoter Polymorphisms in Chronic Hepatitis C Infection: A Case Control Study // *Viral immunology*. 2014. Vol. 27(8). P. 398-403.

22. *Sodsai P., Surakiatchanukul T., Kupatawintu P., Tangkitvanich P., Hirankarn N.* Association of cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms with the risk of chronic hepatitis B // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2013. Vol. 31(4). P. 277-285.

23. *Wu J. F., Ni Y. H., Lin Y. T., Lee T. J., Hsu S. H., Chen H. L., Tsuei D. J., Hsu H. Y., Chang M. H.* Human interleukin-10 genotypes are associated with different precore/core gene mutation patterns in children with chronic hepatitis B virus infection // *The Journal of pediatrics*. 2011. Vol. 158(5). P. 808-813.

24. *Yee L. J., Tang J., Herrera J., Kaslow R. A, van Leeuwen D. J.* Tumor necrosis factor gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection // *Genes and immunity*. 2000. Vol. 1(6). P. 386-390.

25. *Zhang T. C., Pan F. M., Zhang L. Z., Gao Y. F., Zhang Z. H., Gao J., Ge R., Mei Y., Shen B. B., Duan Z. H., Li X.* A meta-analysis of the relation of polymorphism at sites- 1082 and- 592

of the IL-10 gene promoter with susceptibility and clearance to persistent hepatitis B virus infection in the Chinese population // *Infection*. 2011. Vol. 39(1). P. 21-27.

26. *Zhu Q. R., Ge Y. L., Gu S. Q., Yu H., Wang J. S., Gu X. H., Fei L. E., Dong Z. Q.* Relationship between cytokines gene polymorphism and susceptibility to hepatitis B virus intrauterine infection // *Chinese medical journal*. 2005. Vol. 118(19). P. 1604-1609.

#### References:

1. *Bedareva T.Yu.* Izmeneniya tsitokinovogo statusa v ostrom periode kleshchevykh neyroinfektsiy u detey [Changes in status cytokines in the acute period of tick neuroinfections at children]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of the Siberian medicine]. 2009. No 1. PP.10-14. [in Russian]

2. *Bekenova N.B., Grijbovski A.M., Mukovozova L.A., Smail E. M., Tokaeva A. Z.* Polimorfizm rs8193036 gena IL-17A v kazakhskoi populyatsii i ego svyaz' s produktsiei IL-17A u bol'nykh rozhei [rs8193036 polymorphism of IL-17A gene in a Kazakh population and its association with plasma IL-17A among erysipelas patients]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016. No. 4. PP.50-55. [in Russian]

3. *Grijbovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A.* Issledovaniya tipa «sluchay-kontrol'» v zdravookhraneni [Case-control studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015. No 4. PP. 5-17. [in Russian]

4. *Emel'yanova A.N., Vitkovskii Yu.A., Kizhlo L.B., Kalinina E.N.* Prognosticheskoe znachenie geneticheskogo polimorfizma molekul IL-2 (T330G), IL-10 (S819T), IL-10 (G1082A) u bol'nykh rozhei v Zabaikal'skom krae [Prognostic significance of genetic polymorphism of IL-2 (T330G), IL-10 (C819T), IL-10 (G1082A) in patients with erysipelas in Transbaikal regio] *Dal'nevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii*. 2012. No 21. PP. 159-163. [in Russian]

5. *Ivanov V. V., Shipilov M. V.* Interleukin-10 i ostrye respiratornye virusnye infektsii [Interleukin-10 and acute respiratory viral infections] *Zdorov'e - osnova chelovecheskogo potentsiala-problemy i puti ikh resheniya* [Health -

*Исследование выполнено в рамках грантового финансирования «Молекулярно-генетические основы прогнозирования исходов хронических вирусных гепатитов, рожи и бруцеллеза». № Государственной регистрации 0115PK 01852.*

the basics of the human potential - problems and solutions] 2011. No. 1. PP. 101-106. [in Russian]

6. Kostina E. M., Molotilov B.A., Baranova N. I., Levashova O. A. Osobennosti polimorfizma genov tsitokinov IL-4, IL-10, IL-17 A i FNO –  $\alpha$  u bol'nykh s razlichnymi kliniko-patogeneticheskimi variantami infektsionno-zavisimoi bronkhial'noi astmy [Features of genes polymorphism of cytokine IL-4, IL-10, IL-17 A and TNF -  $\alpha$  in patients with different clinical and pathogenic variants of an infectious-dependent asthma]. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and immunology] 2013. №1 (14). PP. 5-9. [in Russian]

7. Rizvanova F. F. i dr. Geneticheskaya diagnostika: polimorfizm genov tsitokinov [Genetic diagnosis: polymorphism of cytokine genes]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine] 2010. No. 6. PP.41-43.

8. Yurko E. V. Kharakteristika tsitokinovogo obmena u patientsov c ko-infektsiy VICH/KhGS [Characteristic of cytokine metabolism in patients with Hiv/HCV Co-infection]. *Mezhdunarodniy medichniy zhurnal* [International Medical Journal]. 2014. No. 20. pp. 72-74. [in Russian]

9. Alvarado-Arnez L. E., Amaral E. P., Sales-Marques C., Durães S. M., Cardoso C. C., Nunes Sarno E., Pacheco A. G., Lana F. C., Moraes M. O. Association of IL10 Polymorphisms and Leprosy: A Meta-Analysis. *PloS one*. 2015, 9. pp.1-13.

10. Brooks D. G, Trifilo M., Edelman K., Teyton L, Mc. Gavern D.B., Oldstone M.B. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo. *Nature medicine*. 2006, 12(11). pp. 1301-1309.

11. da Silva N. M., Germano F.N., Vidalez – Braz B.M., Carmo Zanella Rd., dos Santos D.M., Lobato R., de Martinez A.M. Polymorphisms of IL-10 gene in patients infected with HCV under antiviral treatment in southern Brazil. *Cytokine*. 2015, 73(2). pp. 253-257.

12. Gao Q. J., Liu D.W., Zhang S.Y., Jia M., Wang L.M., Wu L.Y., Wang S.Y., Tong L.X. Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2009, 15(44). pp. 5610-5619.

13. Mc Guire W., Hill A.V., Allsopp C.E., Greenwood B.M., Kwiatkowski D. Variation in the

TNF- $\alpha$  promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature*. 1994, 371(6497). pp. 508-511.

14. Meenakshi P., Ramya S., Shruthi T., Lavanya J., Mohammed H.H., Vijayalakshmi V, Sumanlatha G. Association of IL-1 $\beta$ + 3954 C/T and IL-10-1082 G/A Cytokine Gene Polymorphisms with Susceptibility to Tuberculosis. *Scandinavian journal of immunology*. 2013, 78(1). pp. 92-97.

15. Mira J. P., Cariou A., Grall F., Delclaux C., Losser M.R., Heshmati F., Cheval C., Monchi M., Teboul J.L., Riché F., Leleu G., Arbibe L., Mignon A., Delpech M., Dhainaut J.F. Association of TNF2, a TNF- $\alpha$  promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *Jama*. 1999, 282(6). pp. 561-568.

16. Mosaad Y. M., Soliman O. E., Tawhid Z. E., Sherif D. M. Interferon-gamma+ 874 T/A and Interleukin-10-1082 A/G Single nucleotide Polymorphism in Egyptian Children with Tuberculosis. *Scandinavian journal of immunology*. 2010, 72(4). pp. 358-364.

17. Nadel S., Newport M. J., Booy R., Levin M. Variation in the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. *Journal of Infectious Diseases*. 1996, 174(4). pp. 878-880.

18. Pereira V. A., Sánchez-Arcila J.C., Teva A., Perce-da-Silva D.S., Vasconcelos M. P., Lima C. A., Aprigio C. J., Rodrigues-da-Silva R. N., Santos D.O., Banic D. M., Bonecini-Almeida M. G., Lima-Júnior J. C., Oliveira-Ferreira J. IL10A genotypic association with decreased IL-10 circulating levels in malaria infected individuals from endemic area of the Brazilian Amazon. *Malaria journal*. 2015, 28(14). pp. 1-12.

19. Rattanasiri S., Mc Daniel D.O., Mc Evoy M., Anothaisintawee T., Sobhonslidsuk A., Attia J., Thakkestian A. The association between cytokine gene polymorphisms and graft rejection in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant immunology*. 2013, 28(1). pp. 62-70.

20. Rolly S. Chawla Y.K., Verma I., Kaur J. Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian

population. *The Indian journal of medical research*. 2014, 139(5). pp. 737 - 745.

21. Sepahi S. Pasdar A., Ahadi M., Gerayli S., Rostami S., Meshkat Z. Haplotype Analysis of Interleukin-10 Gene Promoter Polymorphisms in Chronic Hepatitis C Infection: A Case Control Study. *Viral immunology*. 2014, 27(8). pp. 398-403.

22. Sodsai P. Surakiatchanukul T., Kupatawintu P., Tangkitvanich P., Hirankarn N. Association of cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms with the risk of chronic hepatitis B. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2013, 31(4). pp. 277-285.

23. Wu J. F., Ni Y. H., Lin Y. T., Lee T. J., Hsu S. H., Chen H. L., Tsuei D. J., Hsu H. Y., Chang M. H. Human interleukin-10 genotypes are associated with different precore/core gene mutation patterns in children with chronic hepatitis B virus infection. *The Journal of pediatrics*. 2011, 158(5). pp. 808-813.

24. Yee L. J., Tang J., Herrera J., Kaslow R. A., van Leeuwen D. J. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection. *Genes and immunity*. 2000, 1(6). pp. 386-390.

25. Zhang T. C., Pan F. M., Zhang L. Z., Gao Y. F., Zhang Z. H., Gao J., Ge R., Mei Y., Shen B. B., Duan Z. H., Li X. A meta-analysis of the relation of polymorphism at sites- 1082 and- 592 of the IL-10 gene promoter with susceptibility and clearance to persistent hepatitis B virus infection in the Chinese population. *Infection*. 2011, 39(1). pp. 21-27.

26. Zhu Q. R., Ge Y. L., Gu S. Q., Yu H., Wang J. S., Gu X. H., Fei L. E., Dong Z. Q. Relationship between cytokines gene polymorphism and susceptibility to hepatitis B virus intrauterine infection. *Chinese medical journal*. 2005, 118(19). pp. 1604-1609..

#### **Контактная информация:**

**Контактная информация:** Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, Старший советник Национального Института Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия; Руководитель отдела международных программ и инновационного развития ЦНИЛ СГМУ, г. Архангельск, Россия; Профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Северо-Восточного Федерального Университета, г. Якутск, Россия; Профессор, почетный доктор Международного Казахско-Турецкого Университета г. Туркестан, Казахстан; Почетный профессор ГМУ г. Семей, Казахстан.

**Почтовый адрес:** INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

**E-mail:** Andrej.Grijbovski@gmail.com

**Телефон:** +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан)