



## Вплив поліморфізму гена інтерлейкіну-10 на перебіг муковісцидозу в дітей

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(5):472-477. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141562

**Резюме. Актуальність.** Муковісцидоз (МВ) — генетичне захворювання, перебіг якого залежить не тільки від мутації гена трансмембранного регулятора МВ, але й від інших генів-модифікаторів. Ген інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) входить до переліку таких модифікуючих факторів. **Мета.** Удосконалення медичної допомоги хворим на МВ шляхом уточнення прогнозу перебігу на підставі визначення патогенетичної ролі поліморфізму гена-модифікатора запалення ІЛ-10. **Матеріали та методи.** 42 дитини з діагнозом МВ обстежені за стандартною методикою. Визначення поліморфізму G1082A гена ІЛ-10 проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. ДНК виділяли з клітин букального епітелію. **Результати.** У групі дітей, хворих на МВ, із мутацією G1082A гена ІЛ-10 встановлена більш рання маніфестація при кишкових симптомах і більш пізня — при легневих ознаках, тяжкий перебіг захворювання (зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду — 70,0 (65,0; 72,0) %), ранній розвиток бронхоектазів легенів (72 %) та пневмофіброзу (95,4 %), цирозу печінки (36,4 %), переважання серед респіраторних збудників *Pseudomonas aeruginosa* (59,1 %) у бактеріальному пейзажі мокротиння, зміни імунного статусу (підвищення циркулюючих імунних комплексів — 8,65 (7,6; 10,55) од. та зниження індексу активності нейтрофілів спонтанного — 0,31 (0,24; 0,78) од. **Висновки.** Охарактеризовано фенотип МВ, який асоційований з мутацією гена ІЛ-10 G1082A.

**Ключові слова:** діти; муковісцидоз; поліморфізм; ген інтерлейкіну-10

### Вступ

Муковісцидоз (МВ) (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator — CFTR) — генетично детерміноване поліорганне захворювання, що характеризується значною мінливістю клінічної картини та тяжкості, перебіг якого залежить не тільки від мутації гена трансмембранного регулятора МВ, але й від інших генів-модифікаторів [1–4].

Характерною рисою перебігу МВ є довічне запалення, тому вивчення впливу генетичних дефектів запальних факторів становить певний інтерес [5]. Науковці вказують на вагомий вплив поліморфізму генів запальних цитокінів на перебіг МВ, залежно від наявності яких захворювання набуває відмінних особливостей за умови однакової мутації CFTR [6]. З іншого боку, генетичні дефекти, які є не вагомими для загальної популяції та не супроводжуються патологічними проявами, можуть суттєво впливати на перебіг МВ [2, 7, 8].

Вченими визначено низку генів, які впливають на перебіг МВ: гени інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), трансформуючого фактора росту  $\beta$ 1,  $\alpha$ -1-антитрипсину та ін. [2]. Так, наприклад, мутація гена ФНП- $\alpha$  пов'язана з більш легким перебігом і пізнішим терміном колонізації *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) [2].

За умови наявності мутації CFTR одного типу (наприклад, delF508) та поліморфізму різних генів запальних цитокінів спостерігається різний перебіг МВ [6]. Так, описано, що мутації гена ІЛ-1 впливають на тяжкість уражень легенів, гена ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 — на зміну маси тіла хворих на МВ, гена SLC26A9 — на розвиток меконіального ілеусу та панкреатичної недостатності, гена SLC9A3 — на тяжкість ураження легенів і розвиток меконіального ілеусу; ген SLC6A14 асоційований як із розвитком меконіального ілеусу, тяж-

кістю ураження легенів, так і з віком інфікування *P. aeruginosa* [9].

Особливий інтерес викликає вивчення поліморфізму гена ІЛ-10 G1082A, адже саме з цією мутацією науковці пов'язують ранню колонізацію *Aspergillus fumigatus*, що має вагомий вплив на розвиток бронхолегеневого запалення [2]. ІЛ-10 є протизапальним цитокином, який продукується Т-хелперами-2 (Th2), В-лімфоцитами, макрофагами, кератиноцитами, тучними клітинами, тимоцитами. ІЛ-10 є інгібітором запалення й інгібує синтез цитокинів Т-хелперами-1 (Th1), тим самим регулюючи баланс Th1/Th2 (пригнічується клітинна відповідь і підсилюється гуморальна) [10].

Визначення впливу мутацій окремих генів на перебіг МВ дає змогу не тільки розширити наукові знання про патогенез різних фенотипів МВ, але й удосконалити, індивідуалізувати підхід до алгоритму ведення хворого [11, 12].

**Мета дослідження:** удосконалення медичної допомоги хворим на МВ шляхом уточнення прогнозу перебігу на підставі визначення патогенетичної ролі поліморфізму гена-модифікатора запалення ІЛ-10.

**Завдання:**

1. Визначити клінічні особливості дітей із МВ залежно від поліморфізму гена ІЛ-10.
2. Визначити параклінічні особливості дітей із МВ залежно від поліморфізму гена ІЛ-10.

## Матеріали та методи

Дослідження проведено на базі пульмонологічного відділення КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1» у 2015–2017 роках. Обстеження хворих проводилося згідно з наказами МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення», від 15.07.2016 р. № 723 «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Муковісцидоз»».

Під спостереженням перебувало 42 дитини з діагнозом МВ. Контрольну групу становили 54 практично здорові дитини, рандомізовані за віком.

Визначення поліморфізму гена ІЛ-10 G1082A проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. ДНК виділяли з клітин букального епітелію за допомогою спеціального набору «ДНК-експрес» (виробництво фірми «Літех»).

Визначення системного імунітету (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, IgA, IgM, IgG, циркулюючі імунні комплекси, фагоцитоз, комплемент) проводилося за традиційними методиками згідно з наказом МОЗ України від 19.11.2002 р. № 422 «Про подальший розвиток клінічної імунології в Україні».

Визначення в сироватці крові вмісту загального імуноглобуліну класу Е (IgE) проводили за допомогою двосайтового імуноферментного аналізу.

Дослідження проведено з дотриманням прав людини відповідно до діючого в Україні законодавства, відповідає міжнародним етичним вимогам і не порушує етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень.

Результати опрацьовано програмою IBM SPSS Statistics методами непараметричної статистики, статистично вірогідною вважали різницю між показниками при  $p < 0,05$ .

## Результати

Під спостереженням перебували 42 дитини. Діагноз МВ встановлено на підставі клініко-параклінічних ознак і підтверджено результатами пілокарпінового тесту. Серед хворих переважали хлопчики (66,7%). При розподілу дітей за віком встановлено, що більшість становлять діти старшого шкільного віку (табл. 1).

Дослідження поліморфізму гена ІЛ-10 G1082A у дітей, хворих на МВ, показало, що алель А зустрічається у 22 випадках. Хворі розподілені на 3 групи, згідно з генотипами: GG, GA, AA — розподіл подано у табл. 2.

**Таблиця 1. Розподіл дітей, хворих на МВ, за статтю та віком**

Стать	Вік		1 рік — 2 роки		3 роки — 6 років		7 років — 11 років		12 років — 17 років		Всього	
	11 міс.	29 днів	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Хлопчики	4		4	80	3	50	12	85,7	9	52,9	28	66,7
Дівчатка	1		1	20	3	50	2	14,3	8	47,1	14	33,3
Всього			5		6		14		17		42	

**Таблиця 2. Розподіл хворих на МВ залежно від мутації гена ІЛ-10 G1082A**

Генотип	Основна група, n = 42		Контрольна група, n = 54	
	Абс.	%	Абс.	%
GG	20	47,6*	42	77,8
GA	16	38,2*	10	18,5
AA	6	14,2*	2	3,7
Всього	42	100	54	100

**Примітка:** \* —  $p < 0,05$  порівняно з групою контролю.

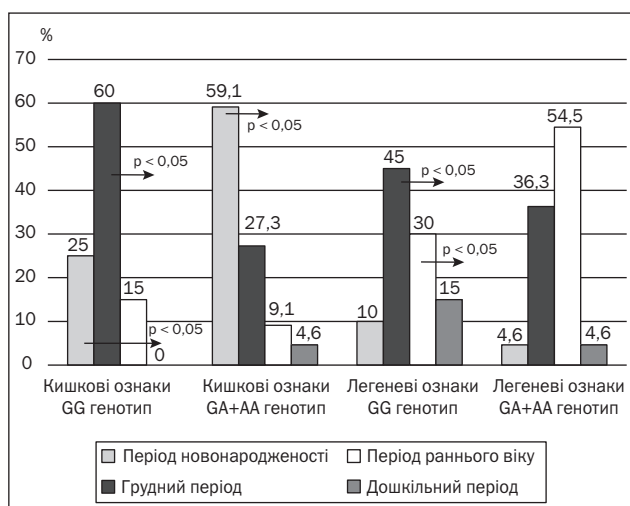
Виявлено, що серед хворих на МВ вірогідно частіше зустрічається мутація G1082A як гетерозиготному, так і у гомозиготному стані (присутня у більш ніж половини пацієнтів — 52,4 %).

Беручи до уваги розподіл дітей і незначну кількість хворих із генотипом AA, клінічні особливості вивчалися в групі дітей з наявністю мутації (у гомота гетерозиготному стані) порівняно з пацієнтами без мутації в гені ІЛ-10.

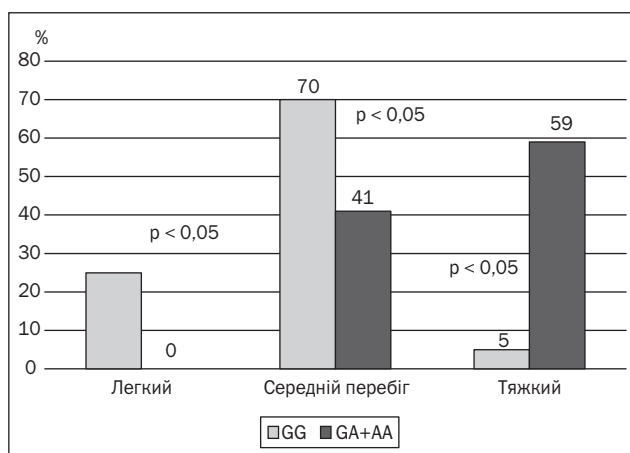
Серед дітей, які ввійшли до дослідження, в обох групах переважали хлопчики (59,1 та 75 % у групі з мутацією та без такої відповідно). Вірогідної різниці у розподілі за статтю не виявлено.

При оцінюванні маніфестації МВ встановлено, що в усіх хворих переважали кишкові ознаки, але в групі з мутацією ІЛ-10 легеневі симптоми зустрічалися частіше, ніж у групі без мутації (35 та 23 % відповідно;  $p > 0,05$ ). Вірогідної різниці між частотою маніфестації з боку гастроінтестинальної та респіраторної систем не виявлено.

За часом виникнення кишкові ознаки у групі з генотипами GA+AA частіше виникали у періоді



**Рисунок 1. Розподіл хворих на муковісцидоз за часом маніфестації кишкових і легеневих симптомів залежно від мутації гена ІЛ-10 G1082A**



**Рисунок 2. Розподіл хворих за тяжкістю перебігу муковісцидозу залежно від мутації гена ІЛ-10 G1082A**

новонародженості (59,1 %), а у групі з генотипом GG — у грудному віці (60 %). Стосовно легеневих ознак, то характерна більш пізня їх маніфестація для дітей із мутацією — період раннього віку (54,5 %) порівняно з GG генотипом — грудний період (45 %) (рис. 1).

При оцінці тяжкості перебігу МВ залежно від мутації гена ІЛ-10 G1082A встановлено, що для пацієнтів з мутацією характерний більш тяжкий перебіг захворювання (не виявлено жодного пацієнта з легким перебігом) — результати подано на рис. 2.

У всіх хворих на МВ патогномонічним є ураження респіраторної системи — при оцінці ураження легенів встановлено, що частота зустрічальності бронхоектазів (72 %) та пневмофіброзу (95,4 %) вірогідно ( $p < 0,05$ ) вища в групі пацієнтів з мутаціями гена ІЛ-10 порівняно з хворими без мутації (5 та 50 % відповідно).

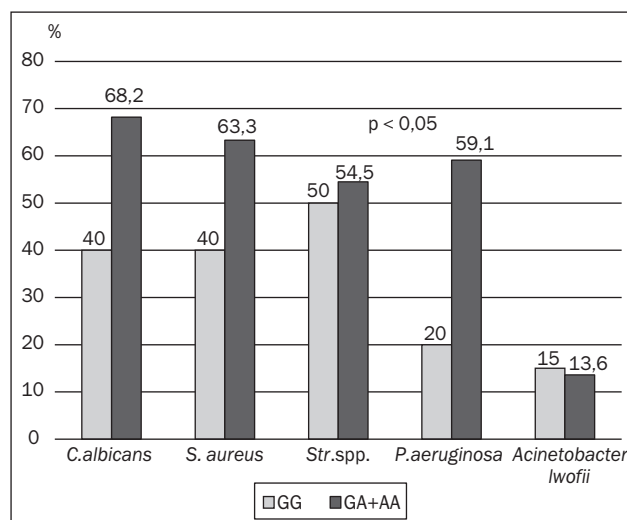
При дослідженні ступеня ураження печінки було виявлено, що циротичні зміни паренхіми вірогідно частіше зустрічаються у пацієнтів з мутацією гена ІЛ-10 — 36,4 % порівняно з хворими без мутації — 5 % ( $p < 0,05$ ).

Аналіз бактеріального пейзажу мокротиння показав, що в групі з генотипами GA+AA вірогідно переважала *P. aeruginosa* (рис. 3).

Інструментальне дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) проведено в усіх дітей віком понад 5 років ( $n = 31$ ) — виявлено вірогідне зниження показників у групі з генотипами GA+AA. Результати наведено у відсотках порівняно з нормою (табл. 3).

Під час дослідження загального IgE не було визначено вірогідної різниці рівня даного показника залежно від мутації гена ІЛ-10 G1082A, який становив 89,9 (29,87; 469,45) МО/мл та 48,77 (20,42; 162,41) МО/мл у групі з генотипами GA+AA та GG відповідно.

Дослідження імунного статусу показало вірогідне підвищення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та зниження індексу активності нейтрофі-



**Рисунок 3. Характеристика бактеріального пейзажу мокротиння залежно від мутації гена ІЛ-10 G1082A**

лів (ІАН) спонтанного у дітей з мутацією порівняно з пацієнтами без мутації гена. При порівнянні з контрольною групою встановлено вірогідне підвищення CD3, CD25, фагоцитозу з латексом, ІАН стимульованого (стим.) та зниження CD8, спонтанного тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ), ІАН спонтанного (табл. 4).

## Обговорення

Поліморфізми гена ІЛ-10 обумовлюють мінливість перебігу багатьох захворювань. Так, вивчався вплив поліморфізму гена ІЛ-10 G1082A на перебіг позалікарняної пневмонії. Під час дослідження науковці визначили, що він знаходиться в переліку тих генів, мутації яких найчастіше зустрічаються у

**Таблиця 3. Показники функції зовнішнього дихання дітей з муковісцидозом залежно від мутації гена ІЛ-10 G1082A (медіана; Q1; Q3)**

Показники ФЗД, %	Генотип	
	GG (n = 20)	GA+AA (n = 22)
ЖЄЛ	74,0 (68,5; 80,0)	67,0 (61,25;68,25)*
ФЖЄЛ	70,0 (69,0; 80,5)	65,5 (59,0; 69,0)*
ОФВ <sub>1</sub>	74,0 (71,0; 82,0)	70,0 (65,0; 72,0)*
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЄЛ	106,0 (90,0; 114,0)	93,5 (82,25; 104,0)*

Примітки: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з генотипом GG.

**Таблиця 4. Показники імунологічного статусу дітей з муковісцидозом залежно від мутації гена ІЛ-10 G1082A (медіана; Q1; Q3)**

Показник	Генотип ІЛ-10			Група контролю (n = 30)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
	GG (n = 20)	GA+AA (n = 22)	p <sub>1</sub>			
Лейкоцити, × 10 <sup>9</sup> /л	6,25 (5,0; 7,75)	6,3 (5,25; 7,17)	> 0,05	6,35 (5,47; 7,0)	> 0,05	> 0,05
Нейтрофіли, %	49,5 (37,7; 61,0)	49,0 (41,8; 56,5)	> 0,05	51,0 (48,0; 63,0)	> 0,05	> 0,05
Лімфоцити, %	50,0 (39,25; 63,0)	50,5 (43,5; 58,3)	> 0,05	43,0 (36,5; 47,0)	< 0,05	< 0,05
CD3, %	66,0 (64,0; 69,0)	69,0 (64,8; 70,0)	> 0,05	61,0 (58,7; 69,0)	< 0,05	< 0,05
CD4, %	39,0 (38,0; 40,0)	40,0 (38,8; 41,0)	> 0,05	44,0 (39,0; 48,0)	< 0,05	> 0,05
CD8, %	28,0 (27,0; 29,0)	27,5 (26,7; 29,0)	> 0,05	30,0 (29,0; 32,0)	< 0,05	< 0,05
CD16, %	14,0 (10,0; 18,0)	13,0 (9,8; 15,3)	> 0,05	14,0 (13,75; 15,0)	> 0,05	> 0,05
CD22, %	19,0 (18,0; 21,0)	19,0 (18,0; 20,0)	> 0,05	18,0 (17,0; 20,0)	> 0,05	> 0,05
CD25, %	22,5 (18,2; 37,0)	21,0 (18,0; 25,3)	> 0,05	17,0 (14,0; 22,0)	< 0,05	< 0,05
Фагоцитоз із латексом, %	6,0 (58,0; 67,5)	66,5 (58,0; 70,0)	> 0,05	60,0 (54,0; 65,0)	> 0,05	< 0,05
Фагоцитарне число	3,8 (3,72; 4,1)	3,8 (3,65; 4,1)	> 0,05	3,5 (3,3; 3,7)	> 0,05	> 0,05
Загальний комплемент СН50	62,5 (58,2; 66,5)	64,5 (62,0; 67,0)	> 0,05	48,0 (45,5; 52,0)	> 0,05	> 0,05
ЦІК із 3,5% ПЕГ, од.	7,65 (5,12; 8,7)	8,65 (7,6; 10,55)	< 0,05	7,95 (6,8; 9,5)	< 0,05	> 0,05
НСТ спонтанний, %	30,5 (18,0; 47,0)	18,0 (12,75; 36,5)	> 0,05	30,0 (22,0; 32,0)	> 0,05	< 0,05
ІАН спонтанний, од.	0,64 (0,33; 0,92)	0,31 (0,24; 0,78)	< 0,05	0,58 (0,46; 0,8)	> 0,05	< 0,05
НСТ стим., %	63,5 (53,0; 69,5)	64,0 (60,5; 72,0)	> 0,05	55,0 (49,7; 70,0)	> 0,05	> 0,05
ІАН стим., од.	1,33 (1,14; 1,49)	1,35 (1,12; 1,49)	> 0,05	1,18 (0,87; 1,29)	< 0,05	< 0,05
Лізосомальні катіонні білки, од.	1,18 (1,14; 1,49)	1,18 (1,01; 1,23)	> 0,05	1,12 (0,93; 1,17)	> 0,05	> 0,05
IgA, г/л	1,4 (0,93; 1,52)	1,34 (1,09; 1,59)	> 0,05	1,18 (0,83; 1,33)	> 0,05	> 0,05
IgM, г/л	0,91 (0,8; 1,21)	1,03 (0,89; 1,22)	> 0,05	0,97 (0,64; 1,2)	> 0,05	> 0,05
IgG, г/л	10,32 (9,9; 10,88)	10,37 (10,26; 10,89)	> 0,05	10,09 (8,53; 10,9)	> 0,05	> 0,05

Примітки: p<sub>1</sub> – порівняння між генотипами GG та GA+AA; p<sub>2</sub> – генотип GG порівняно з групою контролю; p<sub>3</sub> – генотипи GA+AA у порівнянні з групою контролю.

хворих на позалікарняну пневмонію — 86,4 % хворих мали мутацію даного гена, серед яких близько 50 % — у гомозиготному стані [13].

А.Ю. Акпарова та співавт. (2016) повідомляють про зв'язок поліморфізму гена ІЛ-10 з розвитком хронічного обструктивного захворювання легенів і вказують на те, що у хворих на дану патологію поліморфізм G1082A зустрічається частіше та існує підвищений ризик розвитку захворювання за умови наявності мутації гена ІЛ-10 [14].

Існують наукові дослідження, що вказують на зв'язок мутації гена ІЛ-10 з розвитком професійних алергічних дерматозів [10]. Інші автори повідомляють, що під час дослідження не виявлено вірогідних зв'язків між перебігом астми, atopічним дерматитом і поліморфізмом G1082A гена ІЛ-10 [15].

Описано вплив поліморфізму G1082A гена ІЛ-10 на тяжкість перебігу перипортального фіброзу печінки у жителів Бразилії, інфікованих *Schistosoma mansoni*, та встановлено відсутність впливу мутації гена ІЛ-10 на рівень даного цитокіну в крові пацієнтів, які перебували під спостереженням [16].

Стосовно впливу поліморфізму гена ІЛ-10 на перебіг МВ існують нечисленні дослідження. Loic Guillot та співавт. (2014) вказують на відсутність впливу мутації G1082A гена ІЛ-10 на колонізацію *P. aeruginosa*, коли R. Tesse та співавт. свідчать про міцний вірогідний зв'язок між мутацією цього гена та інфікуванням синьогнійною паличкою [2, 17]. У нашому дослідженні виявлено вірогідний зв'язок поширення даного патогену в групі з мутацією.

Відомі дані Leonieke de Vries та співавт., які вивчали поліморфізми TNF- $\alpha$ , ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-1 $\beta$  та їхній вплив на ступінь ураження легенів у дітей, хворих на МВ. Під час дослідження виявлено вірогідне додаткове зниження функції легенів у хворих, які мали мутацію гена ІЛ-10 (G1082A) [6].

Отже, подальше дослідження впливу генів цитокінів запалення є надзвичайно актуальним, допоможе розширити знання про особливості патогенезу МВ і виділити чинники, що беруть участь у модифікації захворювання.

## Висновки

Охарактеризовано фенотип МВ залежно від наявності поліморфізму G1082A гена-модифікатора запалення ІЛ-10, для якого характерна більш рання маніфестація при кишкових симптомах та більш пізня — при легеневиx ознаках, тяжкий перебіг захворювання (ранній розвиток бронхоектазів легенів, цирозу печінки, прогресуюче зниження показників ФЗД), переважання серед респіраторних збудників *P. aeruginosa* у бактеріальному пейзажі мокротиння, зміни імунного статусу (підвищення ЦІК і зниження ІАН спонтанного).

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

**Подяки.** Велика подяка головному лікарю д.м.н., професору О.В. Піонтовській, завідува-

чу пульмонологічного відділення О.В. Пасічник; КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1» м. Харкова.

## References

- Bombieri C, Seia M, Castellani C. Genotypes and Phenotypes in Cystic Fibrosis and Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator - Related Disorders. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015 Apr;36(2):180-93. doi: 10.1055/s-0035-1547318.
- Guillot L, Beucher J, Tabary O, Le Rouzic P, Clement A, Corvol H. Lung disease modifier genes in cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014 Jul;52:83-93. doi: 10.1016/j.biocel.2014.02.011.
- Yokoyama E, Chávez-Saldana M, Orozco L, et al. Influence of SNPs in Genes that Modulate Lung Disease Severity in a Group of Mexican Patients with Cystic Fibrosis. *Arch Med Res.* 2018 Apr 24. pii: S0188-4409(18)30110-3. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.04.010.
- Kapranov NI, Kashirskaya NU. Mukoviscidoz [Cystic fibrosis]. *Moscow: Medpractice;* 2014. 672 p. (in Russian).
- Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 1;180(9):802-8. doi: 10.1164/rccm.200812-1845PP.
- de Vries L, Griffiths A, Armstrong D, Robinson PJ. Cytokine gene polymorphisms and severity of CF lung disease. *J Cyst Fibros.* 2014 Dec;13(6):699-705. doi: 10.1016/j.jcf.2014.04.007.
- Cutting GR. Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Dec;1214:57-69. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05879.x.
- Accurso FJ, Sontag MK. Gene modifiers in cystic fibrosis. *J Clin Invest.* 2008 Mar;118(3):839-41. doi: 10.1172/JCI35138.
- Li W, Soave D, Miller M, et al. Unraveling the complex genetic model for cystic fibrosis: pleiotropic effects of modifier genes on early cystic fibrosis-related morbidities. *Hum Genet.* 2014 Feb;133(2):151-61. doi: 10.1007/s00439-013-1363-7.
- Kuz'mina LP, Izmerova NI, Kolyaskina MM. Role of Interleukin-4, Interleukin-10, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Polymorphic Genes in the Pathogenesis of Occupational Allergic Dermatoses. *Bull Exp Biol Med.* 2015 Oct;159(6):779-81. doi: 10.1007/s10517-015-3074-7.
- O'Neal WK, Knowles MR. Cystic Fibrosis Disease Modifiers: Complex Genetics Defines the Phenotypic Diversity in a Monogenic Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2018 Apr 25. doi: 10.1146/annurev-genom-083117-021329.
- Weiler CA, Drumm ML. Genetic influences on cystic fibrosis lung disease severity. *Front Pharmacol.* 2013 Apr 23;4:40. doi: 10.3389/fphar.2013.00040.
- Koljubaeva SN, Gajvoronkij IN, Mjakoshina LA, et al. Investigation of polymorphisms of some genes of cytochrome P450, VCORC1, folate cycle, SSRDEL32, TNFA and IL-10 in community-acquired pneumonia. In: *Collection of proceedings of the IX Russian Scientific and Practical Conference with international participation. Molecular Diagnostics 2017. Moscow: Ylis; 2017. 61-62 pp. (In Russian).*
- Akparova AYU, Abdrakhmanova BM, Imanbay AK, et al. Association of Polymorphism of IL-10 and IL-17F with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Kazakh Population. *Veles.* 2016;(31):10-12. (In Russian).
- Babić Ž, Sabolić Pipinić I, Varnai VM, Kežić S, Macan J. Associations of TNF $\alpha$  -308G>A, TNF $\alpha$  -238G>A, IL-1 $\alpha$  -889C>T and IL-10 -1082G>A Genetic Polymorphisms with Atopic Diseases: Asthma, Rhinitis and Dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(4):231-40. doi: 10.1159/000445434.
- Silva PC, Gomes AV, de Souza TK, et al. Association of SNP (-G1082A) IL-10 with increase in severity of periportal fibrosis in schistosomiasis, in the northeast of Brazil. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014 Sep;18(9):646-52. doi: 10.1089/gmb.2014.0098.
- Tesse R, Cardinale F, Santostasi T. Association of interleukin-10 gene haplotypes with *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008 Jul;7(4):329-32. doi:10.1016/j.jcf.2007.11.004.

Отримано 15.06.2018 ■

Дробова Н.Н.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

**Влияние полиморфизма гена интерлейкина-10 на течение муковисцидоза у детей**

**Резюме. Актуальность.** Муковисцидоз (МВ) — генетическое заболевание, течение которого зависит не только от мутации гена трансмембранного регулятора МВ, но и от других генов-модификаторов. Ген интерлейкина-10 (ИЛ-10) входит в перечень таких модифицирующих факторов. **Цель.** Усовершенствование медицинской помощи больным МВ путем уточнения прогноза течения заболевания на основании определения патогенетической роли полиморфизма гена-модификатора воспаления ИЛ-10. **Материалы и методы.** 42 ребенка с диагнозом МВ обследованы согласно стандартной методике. Определение полиморфизма G1082A гена ИЛ-10 проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. ДНК выделяли из клеток буккального эпителия. **Результаты.** В группе больных МВ с мутаци-

ей G1082A гена ИЛ-10 установлена более ранняя манифестация при кишечных симптомах и более поздняя — при легочных признаках, тяжелое течение (снижение ОФВ<sub>1</sub> — 70,0 (65,0; 72,0) %), раннее развитие бронхоэктаз легких (72 %) и пневмофиброза (95,4 %), цирроза печени (36,4 %), преобладание *Pseudomonas aeruginosa* (59,1 %) среди респираторных возбудителей в бактериальном пейзаже мокроты, изменения иммунного статуса (повышение циркулирующих иммунных комплексов — 8,65 (7,6; 10,55) ед. и снижение индекса активности нейтрофилов спонтанного — 0,31 (0,24; 0,78) ед. **Выводы.** Охарактеризован фенотип МВ, ассоциированный с мутацией гена ИЛ-10 G1082A.

**Ключевые слова:** дети; муковисцидоз; полиморфизм; ген интерлейкина-10

N.M. Drobova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

**Influence of interleukin-10 gene polymorphism on the course of cystic fibrosis in children**

**Abstract. Background.** Cystic fibrosis (CF) features depend on a number of gene modifiers. Interleukin-10 (IL-10) gene is a one of these gene modifiers. The purpose was to improve medical care for patients with CF by clarifying the pathogenetic role of the IL-10 gene polymorphism in the disease course. **Materials and methods.** Forty-two children with CF were examined with standard methods during the remission period. Detection of the G1082A polymorphism of the IL-10 gene was carried out using real time polymerase chain reaction. DNA was isolated from buccal epithelium cells. **Results.** Patients with IL-10 gene mutation (G1082A) were characterized by the earlier manifestation of intestinal symptoms, later manifestation of pulmo-

nary signs, more severe course of CF (bronchiectasis (72 %) and lung fibrosis (95.4 %), severe liver lesions (36.4 %), a decrease in forced expiratory volume in one second (70.0 (65.0; 72.0) %)), *Pseudomonas aeruginosa* predominance (59.1 %) among respiratory pathological microorganisms in the sputum, immune status changes (an increase of the circulating immune complexes (8.65 (7.6; 10.55) units) and a decrease of spontaneous index of activated neutrophils test (0.31 (0.24; 0.78) units)). **Conclusions.** CF phenotype associated with the G1082A polymorphism of the IL-10 gene was examined.

**Keywords:** children; cystic fibrosis; polymorphism; interleukin-10 gene