



© Л. Б. Маснавиева,
И. В. Кудаева

ФГБУ «Восточно-Сибирский
научный центр экологии
человека» СО РАМН, Ангарск

Обследованы 189 подростков, проживающих в городе с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, и 82 — из города с умеренным уровнем загрязнения. Выявлены дети, имеющие хроническую патологию верхних дыхательных путей в стадии ремиссии. У всех подростков изучены генотипы —1082G/A, —592C/A, —819C/T гена *IL-10*, проведен анализ ассоциаций между полиморфными маркерами и наличием у них хронических заболеваний верхних дыхательных путей. Установлено, что аллель С полиморфного локуса —592C/A маркирует устойчивость к развитию хронической патологии верхних дыхательных путей у детей, проживающих в условиях умеренного загрязнения воздуха, в условиях высокого уровня загрязнения вклад генетических факторов в ее развитие нивелируется.

✿ **Ключевые слова:** полиморфизм; интерлейкин-10; подростки; дыхательная система; загрязнение атмосферного воздуха.

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНА *IL-10* И ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ТЕХНОГЕННОЙ НАГРУЗКИ

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания верхних дыхательных путей занимают одно из ведущих мест в структуре детской заболеваемости. На их долю приходится около 70 % заболеваемости и наблюдается тенденция к росту. В связи с этим лор-патология у детского населения является важной медико-социальной проблемой (Перевощикова с соавт., 2006; Bellanti, 1997). В генезе заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) все большее значение уделяется экологическим факторам. Многочисленные исследования доказывают, что загрязнение атмосферного воздуха является одной из причин повышения заболеваемости органов дыхания и изменения иммунного статуса, поскольку слизистая оболочка ВДП в первую очередь подвержена воздействию химических загрязнителей, которые поступают в организм ингаляционным путем (Коленчукова, Савченко, 2005; Третьякова с соавт., 2009; Шамсияров с соавт., 2002).

Важную роль в развитии заболеваний респираторного тракта, как инфекционной, так и аллергической природы, играют нарушения в функционировании иммунной системы. Изменения уровней цитокинов, являющихся медиаторами воспаления, могут быть одной из причин развития патологических процессов и тяжести их течения (Доржиева с соавт., 2011; Корягина с соавт., 2008; Фрейдин с соавт., 2002; Gong et al., 2006). Интерлейкин-10 (*IL-10*) относится к ключевым регуляторам синтеза провоспалительных цитокинов и защищает, тем самым, ткани от повреждения при воспалении (Анохина, 2013). Снижение его содержания приводит к ослаблению ингибирующего действия на синтез провоспалительных цитокинов и, как следствие, повышению их уровней и развитию неадекватного воспалительного или аллергического процесса (Геренг с соавт., 2011). В то же время избыток *IL-10* вызывает снижение содержания антимикробных пептидов (β -дефензин, HBD3, и LL-37), в результате чего может происходить снижение противомикробной защиты (Серебренникова, Семинский, 2008; Ong et al., 2006).

В настоящее время в гене *IL-10*, локализованном на 1-й хромосоме в области 1q31–1q32, включающем 5 экзонов и 4 интрона и охватывающим 5,2 т.п.н., известно 49 полиморфных маркеров, из которых 28 находятся в промоторной зоне и 13 из них рассматриваются в качестве регуляторов транскрипции. Наиболее изучены однонуклеотидные замены в положениях (–1082), (–819) и (–592) гена *IL-10*, которые обуславливают низкий синтез его белкового продукта (Благодатских с соавт., 2011; Eskdale et al., 1998; Gong et al., 2006; Howell, Rose-Zerilli, 2007). Известно, что в некоторых случаях генетический полиморфизм может вызывать изменение содержания белка или нарушение его функциональной активности (Доржиева с соавт., 2011). Результаты эпидемиологических исследований показали, что в основе хронического воспалительного процесса респираторного тракта лежит генетическая предрасположенность организма (Караулов, Ликов, 2004).

Поступила в редакцию 25.09.2014
Принята к публикации 12.01.2015

В связи с этим изучение генов, контролирующих синтез цитокинов, позволяет прогнозировать риск развития патологии и особенности ее течения, а также подобрать терапию для пациента с учетом его индивидуальных особенностей.

На основании выше изложенного целью настоящей работы явилось изучение ассоциаций между полиморфными маркерами гена *IL-10* и хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей у детей, проживающих в условиях техногенного прессинга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обследование был включен 281 подросток в возрасте 14–17 лет, проживающий на территории промышленных центров Иркутской области, после подписания их родителями информированного согласия. 189 обследованных детей проживали на территории с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха (I группа). Группу сравнения составили 82 школьника из города с умеренным уровнем загрязнения атмосферы.

На основании полученных данных анамнеза и врачебного осмотра в каждой группе были выделены лица, имеющие хроническую патологию верхних дыхательных путей (ХП ВДП) (Тихонова, Ефимова, 2012). На момент обследования обострения заболеваний у детей не отмечалось.

Для молекулярно-генетических исследований использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов цельной крови. Забор крови производился с использованием вакуумной системы, содержащей в качестве антикоагулянта K_3 -ЭДТА (1,2–2,0 мг сухого реагента на 1 мл крови). После удаления плазмы, образцы крови алик-

вотировали и хранили при -70 °С. Выделение ДНК проводили модифицированным методом с использованием набора реагентов «ДНК-экспресс» (ООО НПФ «Литех», Россия) (Белик с соавт., 2014). Аллельные варианты $-1082G/A$, $-592C/A$, $-819C/T$ гена *IL-10* исследовали при помощи наборов реагентов SNP-экспресс (ООО НПФ «Литех», Россия). Проведение реакции амплификации осуществлялось с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Разделение продуктов амплификации осуществляли методом горизонтального электрофореза в 3%-м агарозном геле. Визуализацию полученных амплификатов в электрофореграмме проводили в проходящем УФ-свете после окраски бромистым этидием.

Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга в программе www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml с использованием Hardy-Weinberg equilibrium calculator (Rodriguez et al., 2009). Наличие различий в распределениях частот аллелей гена в группах обследованных оценивали по критерию χ^2 при помощи программы «STATISTICA 6.0». При $p < 0,05$ различия между выборками считали статистически значимыми и рассчитывали отношение шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение изученных генотипов среди школьников каждой группы соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. В результате исследования установлено, что гомозиготами по аллели $-1082G$ гена *IL-10* являлись 22,2 и 27,5 % детей из городов с высоким и умеренным уровнем загрязнения атмосферы, соответственно

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов гена *IL-10* у подростков, проживающих в промышленных центрах

Полиморфизм	Генотип, аллель	Группа I, %, (абс.)	Группа сравнения, %, (абс.)	p
$-1082G/A$	GG	22,16 (43)	27,53 (49)	0,636
	GA	69,59 (135)	60,67 (108)	0,068
	AA	8,25 (16)	11,80 (21)	0,198
	G	56,96 (221)	57,87 (206)	0,783
	A	43,04 (167)	42,13 (150)	
$-592C/A$	CC	57,81 (111)	54,60 (89)	0,570
	CA	31,25 (60)	38,65 (63)	0,115
	AA	10,94 (21)	6,75 (11)	0,194
	C	73,44 (282)	73,93 (241)	0,764
	A	26,56 (102)	26,07 (85)	
$-819C/T$	CC	51,30 (99)	56,14 (96)	0,340
	CT	45,08 (87)	38,60 (66)	0,248
	TT	3,62 (7)	5,26 (9)	0,645
	C	73,83 (285)	75,44 (258)	0,757
	T	26,17 (101)	24,56 (84)	

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов гена *IL-10* у подростков с ХП ВДП группы сравнения

Полиморфизм	Генотип, аллель	Группа сравнения		p
		Здоровые, %, (абс.)	ХП ВДП, %, (абс.)	
-1082G/A	GG	24,41 (31)	35,29 (18)	0,143
	GA	65,35 (83)	49,02 (25)	0,044
	AA	10,24 (13)	15,69 (8)	0,281
	G	57,09 (145)	59,80 (61)	0,605
	A	42,91 (109)	40,20 (41)	
-592C/A	CC	59,48 (69)	42,55 (20)	0,044
	CA	36,21 (42)	44,68 (21)	0,314
	AA	4,31 (5)	12,77 (6)	0,052
	C	77,59 (180)	64,89 (61)	0,019
	A	22,41 (52)	35,11 (33)	
-819C/T	CC	59,68 (74)	46,81 (22)	0,128
	CT	34,68 (43)	48,94 (23)	0,095
	TT	5,64 (7)	4,25 (2)	0,714
	C	77,02 (191)	71,28 (67)	0,337
	T	22,98 (57)	28,72 (27)	

(табл. 1). Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Так, Gong M. N. с соавторами установили, что среди лиц изучаемой ими контрольной группы 24,2 % имели генотип GG (Gong et al., 2006). В исследованиях Giordani L. гомозиготами по аллели -1082G среди практически здоровых волонтеров являлись 33,0 % (Giordani et al., 2003). При сравнении частот встречаемости данного генотипа и аллелей в изучаемых нами группах детей, проживающих в условиях высокого и умеренного загрязнения воздуха, различий выявлено не было. Также не установлено статистически значимых различий в частоте встречаемости полиморфных маркеров в позиции -592. В группе I генотип CC встречался у 57,8 % детей, а у школьников группы сравнения — в 54,6 % случаев. Это согласуется с данными авторов, характеризующими распределение генотипов *IL-10* по аллели -592 C среди населения Российской Федерации: гомозиготами CC являются от 57 до 64 % практически здоровых людей (Благодатских с соавт., 2011; Машкина с соавт., 2014).

При анализе полиморфизма промоторной области гена *IL-10* в позиции -819 статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было. Генотип CC выявлен у 51,3 % детей первой группы и у 56,1 % — группы сравнения. В исследованиях Машкиной Е. В. с соавторами установлено, что в 60,5 % случаев обследованные здоровые женщины являлись гомозиготами по аллелю -819 C (Машкина с соавт., 2014). По данным Доржиевой Н. Э., генотип CC отмечен у 76,0 % обследованных русских и 71,6 % бурят (Доржиева с соавт., 2011).

При анализе полиморфизма гена *IL-10* среди здоровых детей и их сверстников, имеющих ХП ВДП, про-

живающих в городе с умеренным уровнем загрязнения атмосферного воздуха, установлены статистически значимые различия частоты встречаемости однонуклеотидных замен по позициям -1082 и -592 (табл. 2). Так, среди детей с ХП ВДП из группы сравнения реже встречались гетерозиготы -1082GA и гомозиготы -529 CC гена *IL-10*, по сравнению со здоровыми (OR = 0,51, 95 % CI = 0,26–0,99, p = 0,045 и OR = 0,50, 95 % CI = 0,25–1,00, p = 0,051 соответственно). При сравнении частоты встречаемости генотипов по полиморфизму -819 C/T гена *IL-10* среди здоровых детей и имеющих ХП ВДП из города с высоким уровнем загрязнения атмосферы статистически значимых различий выявлено не было.

Анализ частоты встречаемости генотипов по полиморфным локусам -1082G/A, -592C/A, -819C/T гена *IL-10* в группах здоровых подростков и с ХП ВДП, проживающих в городе с высоким уровнем загрязнения не выявил статистически значимых различий в их распределении (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Причины развития хронической патологии верхних дыхательных путей многочисленны и разнообразны. Индивидуальная восприимчивость к инфекциям зависит как от патогенности микроорганизма, так и от факторов окружающей среды и состояния иммунной системы (Караулов, Ликов, 2004). Формирование патологии ВДП всегда включает в той или иной степени изменение специфической и неспецифической местной иммунной защиты, клеточного и гуморального звеньев иммунной системы в целом. Существенную роль в их функционировании играют

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов гена *IL-10* у подростков с ХП ВДП, проживающих в условиях высокого уровня загрязнения атмосферы

Полиморфизм	Генотип, аллель	Группа I		p
		Здоровые, %, (абс.)	ХП ВДП, %, (абс.)	
-1082G/A	GG	24,58 (29)	18,42 (14)	0,283
	GA	67,80 (80)	72,37 (55)	0,497
	AA	7,63 (9)	9,21 (7)	0,693
	G	58,47 (138)	54,61 (83)	0,449
	A	41,53 (98)	45,39 (69)	
-592C/A	CC	59,17 (71)	55,56 (40)	0,641
	CA	30,00 (36)	33,33 (24)	0,664
	AA	10,83 (13)	11,11 (8)	0,949
	C	74,17 (178)	72,22 (104)	0,668
	A	25,83 (62)	27,78 (40)	
-819C/T	CC	53,78 (64)	47,30 (35)	0,345
	CT	41,18 (49)	51,35 (38)	0,176
	TT	5,04 (6)	1,35 (1)	0,184
	C	74,37 (177)	72,97 (108)	0,758
	T	25,63 (61)	27,03 (40)	

цитокины. Особенности генотипа по генам про- и противовоспалительных цитокинов могут обуславливать их повышенную/сниженную продукцию или нарушение баланса между ними, что определяет различный характер протекания воспалительного ответа. По мнению некоторых исследователей, генетически обусловленной является до 75 % индивидуальной вариации экспрессии *IL-10* (Eskdale et al., 1998; Howell, Rose-Zerilli, 2007). Гаплотип -1082 A, -819 T и -592 A ассоциирован с низким уровнем синтеза данного цитокина (Giordani et al., 2003; Gong et al., 2006; Howell, Rose-Zerilli M., 2007).

Среди обследованных детей гаплотип АТА встречался в 0,96 % случаев, доля детей с данным гаплотипом в группах I и II статистически значимо не различалась и составила 1,56 % и 0,43 % соответственно. Так же не выявлены различия по частоте его встречаемости среди здоровых школьников и имеющих ХП ВДП как в группе I (1,94 % и 1,51 % соответственно), так и в группе II (0,66 % и 0,00 % соответственно). По данным литературы, на продукцию *IL-10* в большей степени влияет замена -592 C/A. Аллель А обуславливает изменение содержания мРНК и, следовательно, синтеза белка (Eskdale et al., 1997; Gong et al., 2006) и является маркером его низкой продукции (Благодатских с соавт., 2011; Eder et al., 2007; Lowe et al., 2007).

Нами установлено, что дети, проживающие в условиях умеренного загрязнения воздуха, имеющие ХП ВДП, и без таковой отличаются друг от друга генотипами *IL-10*. Так, аллель С в позиции -592 встречалась реже среди школьников с ХП ВДП (OR = 0,53, 95 % CI = 0,36 - 0,90, p = 0,019). Это позволяет предположить, что дети с данной однонуклеотидной заменой имеют сниженный уровень *IL-10*, который способен подавлять экспрессию

МНС II класса, пролиферацию Т-клеток, а также ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (*IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-12*), интерферона в лимфоцитах и макрофагах, защищая ткани от повреждения при воспалении (Анохина, 2013; Михалевич, Исмаил, 2004).

Таким образом, аллель С полиморфного локуса -592C/A маркирует устойчивость к развитию хронической патологии верхних дыхательных путей у детей, проживающих в условиях умеренного загрязнения атмосферного воздуха. Наличие нуклеотидной замены в данном положении может являться одной из причин развития хронических заболеваний респираторной системы. При этом среди школьников, длительно проживающих в условиях высокого уровня загрязнения атмосферы, развитие ХП ВДП не обусловлено нуклеотидной заменой в позиции -592 гена *IL-10*. Возможно, что для данной группы более значимую роль в формировании патологии играют высокие риски нарушения иммунитета и возникновения патологии органов дыхания (5,6 и 13,9 соответственно), обусловленные загрязнением атмосферного воздуха (Ефимова с соавт., 2009), что приводит к нивелированию вклада генетических факторов в развитие хронической патологии ВДП.

Авторы выражают искреннюю благодарность заведующей лабораторией медицинской экологии ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН д.м.н., профессору Наталье Васильевне Ефимовой за организацию санитарно-гигиенических исследований изучаемых районов и обследования детей, врачу высшей категории клиники ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН к.м.н. Инне Владимировне Тихоновой за проведение клинического осмотра детей и постановку медицинского заключения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина Е. Н. (2013) 1082G/A, 819 C/T, 592 C/A полиморфизмы промоторного региона гена интерлейкина-10 и их ассоциация со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. (1) URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/1082g-a-819c-t-592c-a-polimorfizmy-promotornogo-regiona-gena-interleykina-10-i-ih-assotsiatsiya-so-zlokachestvennyimi-povoobrazovaniyami> (дата обращения: 02.09.2014).
2. Белик В. П., Кудяева И. В., Маснабиева Л. Б. (2014) Выделение ДНК коммерческими наборами адаптированное для образцов замороженной крови. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. № 1: С. 36–38.
3. Благодатских А. Е., Голованова О. В., Шевченко А. В. с соавт. (2011) Функциональный полиморфизм гена ИЛ-10 при раке молочной железы. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицины. Т. 9 (4): С. 161–166.
4. Геренг Е. А., Суходоло И. В., Плешко Р. И. с соавт. (2011) Молекулярные маркеры воспаления в бронхиальном содержимом при различных фенотипах тяжелой бронхиальной астмы. Бюллетень сибирской медицины. № 3: С. 24–30.
5. Доржиева Н. Э., Витковский Ю. А., Судакова Л. Р., Дагбаева О. Ф. (2011) Полиморфизм гена IL-10 (C819 T) у больных с воспалительными заболеваниями парадонта в забайкальском крае. Забайкальский медицинский вестник. № 1: С. 44–48.
6. Ефимова Н. В., Тихонова И. В., Жигалова О. В. с соавт. (2009) Ингаляционный риск здоровью населения на территориях размещения химических предприятий (на примере Иркутской области). Сибирский медицинский журнал. № 5: С. 111–114.
7. Караулов А. В., Ликов В. Ф. (2004) Иммуноterapia респираторных заболеваний: Учебное пособие. М.: Лекарства и пищевые добавки.
8. Коленчукова О. А., Савченко А. А. (2005) Микрофлора зева и иммунный статус у проживающих в районах с различной техногенной нагрузкой. Медицина труда и промышленная экология. № 9: С. 9–13.
9. Корытина Г. Ф., Целоусова О. С., Ахмадишина Л. З. с соавт. (2008) Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов медиаторов воспаления (IL1B, TNFA, LTA, IL8, IL6, IL1RN, IL10, TGFb, TLR4, DBP) с развитием хронических заболеваний респираторной системы у детей. Медицинская генетика. № 2: С. 17–24.
10. Машкина Е. В., Коваленко К. А., Фомина Н. В., Шкурят Т. П. (2014) Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с ранними эмбриональными потерями. Экологическая генетика. Т. 12 (1): С. 19–27.
11. Михалевиц С. И., Исмаил М. Н. (2004) Цитокиновая регуляция в развитии осложненных беременности, связанных с инфицированностью урогенитального тракта. Медицинская панорама. № 8: С. 49–52.
12. Перевощикова Н. К., Басманова Е. Д., Казанская Т. В. (2006) Анаферон детский в программе реабилитации детей часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоглоточного кольца. Педиатрия. № 6: С. 65–69.
13. Серебренникова С. Н., Семинский И. Ж. (2008) Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2). Сибирский медицинский журнал. № 8: С. 5–8.
14. Тихонова И. В., Ефимова Н. В. (2012) Частота хронической патологии верхних дыхательных путей у подростков: роль некоторых факторов. Гигиена и санитария. № 6: С. 51–53.
15. Третьякова Н. Н., Гаймоленко И. Н., Тихоненко О. А., Максименя М. В. (2009) Факторы риска развития и состояние общей реактивности у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. Забайкальский медицинский вестник. № 4: С. 26–29.
16. Шимсияров Н. Н., Галлеев К. А., Хакимова Р. Ф. с соавт. (2002). Количественная оценка загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость детей острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей. Гигиена и санитария. № 4: С. 11–13.
17. Фрейдин М. Б., Пузырев В. П., Огородова Л. М. с соавт. (2002) Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с atopической бронхиальной астмой. Генетика. Т. 38 (12): С. 1–9.
18. Bellanti J. A. (1997) Recurrent respiratory tract infections in pediatric patients. Drugs. V. 54: 1–4.
19. Eder T., Mayer R., Langsenlehner U. et al. (2007) Interleukin-10 [ATA] Promoter Haplotype and Prostate Cancer Risk: a Population-Based Study. Eur. J. Cancer. V. 43: 472–475.
20. Eskdale J., Kube D., Tesch H., Gallagher G. (1997) Mapping of the human IL 10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. Immunogenetics. V. 46: 120–128.
21. Eskdale J., Gallagher G., Verweij C. L. et al. (1998) Interleukin 10 secretion in relation to human IL-10 locus haplotypes. Proc Natl Acad Sci USA. V. 95: 9465–9470.
22. Giordani L., Bruzzi P., Lasalandra C. et al. (2003) Polymorphisms of Interleukin-10 and tumour necrosis factor- α gene promoter and breast cancer risk. Clinical Chemistry. V. 49 (10): 1664–1667.
23. Gong M. N., Thompson B. T., Williams P. L. et al. (2006) Interleukin-10 polymorphism in position

- 1028 and acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Journal*. V. 27 (4): 674–681.
24. Howell W. M., Rose-Zerilli M. J. (2007) Cytokine Gene Polymorphisms, Cancer Susceptibility, and Prognosis 1–3. *The Journal of Nutrition*. V. 137: 194–197.
 25. Lowe P. R., Galley H. F., Abdel-Fattah A., Webster N. R. (2003) Influence of Interleukin10 Polymorphisms on Interleukin-10 Expression and Survival in Critically Ill Patients. *Crit. Care Med*. V. 31: 34–38.
 26. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C. et al. (2002) Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med*. V. 106: 1151–1160.
 27. Rodriguez S., Gaunt T. R., Day I. N. M. (2009) Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *American Journal of Epidemiology Advance Access*. DOI 10.1093/aje/kwn359.

ASSOCIATION BETWEEN POLYMORPHIC MARKERS OF *IL-10* GENE AND CHRONIC DISEASES OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT IN CHILDREN LIVING UNDER TECHNOGENIC PRESSURE

Masnavieva I. B., Kudaeva I. V.

✿ **SUMMARY:** Respiratory diseases are among the leading causes of infant morbidity. Disturbances of functioning of the immune system play an important role in their development. Interleukin-10 (*IL-10*) is a key regulator of the immune response. Mononucleotide substitutions at positions (–1082), (–819) and (–592) of *IL-10* gene results in low level of the protein production. Our purpose was to study the associations between polymorphic markers of *IL-10* gene and chronic respiratory diseases in children living under conditions of anthropogenic pressure. 189 adolescents living in a city with high levels of air pollution and 82 from a city with a moderate level of contamination were examined. Children with chronic upper airway pathology in remission were identified. Blood samples from all children were tested for allelic variants –1082G / A, –592C / A, –819C / T of *IL-10* gene in. Analysis of associations between polymorphic variants and the presence of chronic respiratory diseases was conducted. The –592C allele of *IL-10* gene was less common among children with chronic diseases of the respiratory tract living in conditions of moderate air pollution than in the healthy comparison group. Similar association has not been established in the group of children living in conditions of high air pollution. Thus, the C allele of the polymorphic –592C/A locus marks resistance to the development of a chronic disease of the upper respiratory tract in children living in conditions of moderate air pollution, while in conditions of high level of pollution contribution of genetic factors in its development is leveled.

✿ **KEY WORDS:** polymorphism; *IL-10*; adolescents; respiratory system; air pollution.

✿ REFERENCES (TRANSLITERATED)

1. Anohina E. N. (2013) 1082G/A, 819 S/T, 592S/A polymorfizmy promotornogo regiona gena interlejkina-10 i ih asociacija so zlokachestvennymi novoobrazovani-
2. Belik V. P., Kudaeva I. V., Masvavieva L. B. Spособ vydelenija DNK kommercheskimi naborami, adaptirovannyj dlja obrazcov krovi glubokoj zamorozki [The adaptation of methods for isolating DNA from frozen blood] *Medical alphabet*. V. 1 (2): 36–38.
3. Blagodatskih A. E., Golovanova O. V., Shevchenko A. V. i dr. (2011) Funkcional'nyj polimorfizm gena IL-10 pri rake molochnoj zhelezy [Functional polymorphisms of IL-10 in breast cancer] *Bulletin of Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*. V. 9 (4): 161–166.
4. Gereng E. A., Suhodolo I. V., Pleshko R. I. i dr. (2011) Molekuljarnye markery vospalenija v bronhial'nom soderzhimom pri razlichnyh fenotipah tjazhelej bronhial'noj astmy [Molecular markers of an inflammation in bronchial contents at various phenotypes of a serious bronchial asthma]. *Bulletin of the Siberian medicine*. N 3: 24–30.
5. Dorzhieva N. Je., Vitkovskij Ju. A., Sudakova L. R., Dagbaeva O. F. (2011) Polimorfizm gena IL-10 (S819T) u bol'nyh s vospalitel'nymi zabolevanijami paradonta v zabajkal'skom krae [IL-10 (C819T) gene polymorphism in patients with inflammatory periodontal disease in Zabaikalsky kraj]. *Zabaikalsky medical bulletin*. N 1: 44–48.
6. Efimova N. V., Tihonova I. V., Zhigalova O. V. i dr. (2009) Ingaljacionnyj risk zdorov'ju naselenija na territorijah razmeshhenija himicheskikh predpriyatij (na primere Irkutskoj oblasti) [Public health Inhalation risk in the area of chemical enterprises placement]. *Siberian Journal of Medicine*. N 5: 111–114.
7. Karaulov A. V., Likov V. F. (2004) Immunoterapija respiratornyh zabolevanij [Immunotherapy of respiratory diseases: Textbook] M.: medicines and dietary supplements.
8. Kolenchukova O. A., Savchenko A. A. (2005) Mikroflora zeva i immunnyj status u prozhivajushchih v rajonah s razlichnoj tehnogennoj nagruzkoj [Peculiarities of relationships between throat microflora and immustate among residents of areas with various anthropogenic loads]. *Occupational medicine and industrial ecology*. N 9: 9–13.
9. Korytina G. F., Celousova O. S., Ahmadishina L. Z. i dr. (2008) Analiz asociacii polimorfnyh markerov genov mediatorov vospalenija (IL1B, TNFA, LTA, IL8, IL6,

- IL1RN, IL10, TGF β , TLR4, DBP) s razvitiem hronicheskikh zabolevanij respiratornoj sistemy u detej [Association of polymorphisms of inflammatory mediators (IL1B, TNFA, LTA, IL8, IL6, ILRN, ILR4, TGF β , TLR4, DBF) genes with chronic lung disease in children]. *Medical Genetics*. N 2: 17–24.
10. Mashkina E. V., Kovalenko K. A., Fomina N. V., Shkurat T. P. (2014) Issledovanie associacii polimorfnykh variantov genov citokinov s rannimi jembrional'nymi poterjami [Cytokine gene polymorphisms and early pregnancy loss]. *Ecological genetics*. V. 12 (1): 19–27.
 11. Mihalevich S. I., Ismail M. N. (2004) Citokinovaja reguljacija v razvitii oslozhdeniej beremennosti, svjazannyh s inficirovannost'ju urogenital'nogo trakta [Cytokine regulation in the development of aggravate pregnancy associated with urogenital tract infection]. *Medical panorama*. N 8: 49–52.
 12. Perevoshhikova N. K., Basmanova E. D., Kazanskaja T. V. (2006) Anaferon detskij v programme reabilitacii detej chasto bolejšushhih ORVI na fone patologii limfoglotochnogo kol'ca. [The use of child anaferon program of rehabilitation of children with frequent episodes of acute respiratory viral infections in the background pathology limfoglotochnogo ring]. *Pediatrics*. N 6: 65–69.
 13. Serebrennikova S. N., Seminskij I. Zh. (2008) Rol' citokinov v vospalitel'nom processe (soobshhenie 2) [The role of cytokines in the inflammatory process (part 2)]. *Siberian Journal of Medicine*. N 8: 5–8.
 14. Tihonova I. V., Efimova N. V. Chastota hronicheskoi patologii verhnih dyhatel'nyh putej u подроствоков: rol' nekotoryh faktorov [Prevalence of the chronic respiratory tract pathology in teenagers: role of some factors]. *Gigiena i Sanitariya*. N 6: 51–53
 15. Tret'jakova N. N., Gajmolenko I. N., Tihonenko O. A., Maksimenja M. V. (2009) Faktory riska razvitija i sostojanie obshhej reaktivnosti u detej s recidivirujushhimi respiratornymi zabolevanijami [Risk factors for the development of the state and the general reactivity in children with recurrent respiratory infections]. *Zabaikalsky medical bulletin*. N 4: 26–29.
 16. Shimsijarov N. N., Gallee K. A., Hakimova R. F. i dr. (2002). Kolichestvennaja ocenka zagrjaznenija atmosfernogo vozduha na zabolevaemost' detej ostrymi respiratornymi infekcijami verhnih dyhatel'nyh putej [Quantitative assessment of air pollution on the incidence of children with acute respiratory infections of the upper respiratory tract]. *Gigiena i Sanitariya*. N 4: 11–13.
 17. Frejdin M. B., Puzyrev V. P., Ogorodova L. M. i dr. (2002) Polimorfizm genov interlejkinov i ih receptorov: populjacionnaja rasprostranennost' i svjaz' s atopicheskoi bronhial'noj astmoj. [Polymorphism of the Interleukin- and Interleukin Receptor Genes: Population Distribution and Association with Atopic Asthma]. *Genetics*. V. 38 (12): 1–9.
 18. Bellanti J. A. (1997) *Drugs*. V. 54: 1–4.
 19. Eder T., Mayer R., Langsenlehner U. et al. (2007) *Eur. J. Cancer*. V. 43: 472–475.
 20. Eskdale J., Kube D., Tesch H., Gallagher G. (1997) *Immunogenetics*. V. 46: 120–128.
 21. Eskdale J., Gallagher G., Verweij C. L. et al. (1998) *Proc Natl Acad Sci USA*. V. 95: 9465–9470.
 22. Giordani L., Bruzzi P., Lasalandra C., et al. (2003) *Clinical Chemistry*. V. 49 (10): 1664–1667.
 23. Gong M. N., Thompson B. T., Williams P. L. et al. (2006) *European Respiratory Journal*. V. 27 (4): 674–681.
 24. Howell W. M., Rose-Zerilli M. J. (2007) *The Journal of Nutrition*. V. 137: 194–197.
 25. Lowe P. R., Galley H. F., Abdel-Fattah A., Webster N. R. (2003) *Crit. Care Med*. V. 31: 34–38.
 26. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C. et al. (2002) *Engl. J. Med*. V. 106: 1151–1160.
 27. Rodriguez S., Gaunt T. R., Day I. N. M. (2009) *American Journal of Epidemiology Advance Access*. DOI 10.1093/aje/kwn359/.

✉ Информация об авторах

Маснабиева Людмила Борисовна — к. б. н., старший научный сотрудник, биохимическая лаборатория. ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН. 665827, Иркутская область, Ангарск, Микрорайон 12а, д. 1. E-mail: Masnavieva_luda@mail.ru.

Кудаева Ирина Валерьевна — д. м. н., заведующая биохимической лабораторией. ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН. 665827, Иркутская область, Ангарск, Микрорайон 12а, д. 1. E-mail: Kudaeva_irina@mail.ru.

Masnavieva Lyudmila Borisovna — Senior Researcher, PhD, biochemical laboratory. FSBI East-Siberian Scientific Center of Human Ecology, Siberian Branch of the RAMS. 665827, Irkutskaya oblast', Angarsk, Mikrorayon 12a, 1. Russia. E-mail: Masnavieva_luda@mail.ru.

Kudaeva Irina Valer'yevna — Head of the Laboratory, MD, biochemical laboratory. FSBI East-Siberian Scientific Center of Human Ecology, Siberian Branch of the RAMS. 665827, Irkutskaya oblast', Angarsk, Mikrorayon 12a, 1. Russia. E-mail: Kudaeva_irina@mail.ru.