

© АЛЫМЕНКО М. А., ВАЛИЕВ Р. Ш., ВАЛИЕВ Н. Р., ПОЛОНИКОВ А. В., КОЛОМИЕЦ В. М., КОЗЛОВ В. В., РАГУЛИНА В. А., ТРАГИРА И. Н., БАЛОБАНОВА Н. П., БАТИЩЕВ А. В., ВОЛКОВА С. Н.

УДК: 612-083:371 548.33

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-56-63

Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с уровнем их продукции у больных туберкулезом легких

М. А. Алыменко^{1,5}, Р. Ш. Валиев¹, Н. Р. Валиев¹, А. В. Полоников², В. М. Коломиец², В. В. Козлов³, В. А. Рагулина², И. Н. Трагира⁴, Н. П. Балобанова⁵, А. В. Батищев⁵, С. Н. Волкова⁶

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань 420012, Российская Федерация

² Курский государственный медицинский университет, Курск 305041, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва 119048, Российская Федерация

⁴ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва 123098, Российская Федерация

⁵ Университет «Синергия», Москва 125190, Российская Федерация

⁶ Курский государственный аграрный университет, Курск 305021, Российская Федерация

Цель исследования. Исследовать ассоциацию полиморфизма генов цитокинов с уровнем их продукции в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии.

Материал и методы. В исследование было включено 100 больных туберкулезом легких, которые проходили интенсивную фазу химиотерапии. У пациентов было проведено генотипирование полиморфизмов генов цитокинов (IL1 (B-31C>T (rs1143627), IL4 -589C>T (rs2243250), IL10 (-592C>A (rs1800872), IL10 (-1082A>G (rs1800896), TNF (-308G>A (rs1800629), а также количественное определение цитокинов. Статистическая обработка данных включала в себя проверку данных на нормальность распределения (критерий Колмогорова-Смирнова), непараметрический критерий корреляции Спирмена, критерий Уилкоксона (Вилкоксона) для связанных выборок.

Результаты. В ходе проведенного исследования установлена статистически значимая корреляционная связь полиморфизмов генов цитокинов с уровнем их продукции. Установлено, что у пациентов с генотипом IL4 -589CC отмечаются более высокие уровни продукции IL-4 по сравнению с генотипом IL4 -589CT+TT. У больных туберкулезом легких с генотипом IL10-592CA+AA отмечается более высокая продукция IL10 по сравнению с пациентами с генотипом IL10-592CC. У больных туберкулезом легких с генотипом IL4 -589CC отмечается неблагоприятное течение заболевания, в отличие от генотипа IL4 -589CT+TT, в то время как у больных с генотипом IL10-592CA+AA отмечается неблагоприятное течение заболевания, чем у пациентов с генотипом IL10-592CC.

Заключение. Таким образом, можно предположить, что более высокие уровни IL-4 и IL10 могут оказывать неблагоприятное воздействие на течение заболевания туберкулезом легких. Генотипирование полиморфизмов генов цитокинов IL4 -589C>T (rs2243250) и IL10 (-592C>A (rs1800872) у больных туберкулезом легких позволит выявить группы риска неблагоприятного течения туберкулезной инфекции и сформировать профилактические мероприятия у контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: цитокины, полиморфизм генов, эффективность лечения, инфильтрация, деструкция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Для цитирования: Алыменко МА, Валиев РШ, Валиев НР, Полоников АВ, Коломиец ВМ, Козлов ВВ, Рагулина ВА, Трагира ИН, Балобанова НП, Батищев АВ, Волкова СН. Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с уровнем их продукции у больных туберкулезом легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(2):56-63. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-56-63

Associations between the gene polymorphism of cytokines and the level of their production in patients with pulmonary tuberculosis

M. A. Alymenko^{1,5}, R. Sh. Valiev¹, N. R. Valiev¹, A. V. Polonikov², V. M. Kolomiets², V. V. Kozlov³, V. A. Ragulina^{2,1}, N. Tragira⁴, G. S. Mal², N. P. Balobanova⁵, A. V. Batishchev⁵, S. N. Volkova⁶

¹ Kazan State Medical Academy - branch Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan 420012, Russian Federation

² Kursk State Medical University, Kursk 305041, Russian Federation

³ Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119048, Russian Federation

⁴ National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamalei, Moscow 123098, Russian Federation

⁵ University «Synergy», Moscow 125190, Russian Federation

⁶ Kursk State Agrarian University, Kursk 305021, Russian Federation

The aim of the research. To investigate the association between the gene polymorphism of cytokines and the level of their production during the intensive phase of chemotherapy.

Material and methods. The study included 100 patients with pulmonary tuberculosis who underwent an intensive phase of chemotherapy. The patients underwent genotyping of cytokine gene polymorphisms (IL1 (B-31C>T (rs1143627), IL4 -589C>T (rs2243250), IL10 (-592C>A (rs1800872), IL10 (-1082A>G (rs1800896), TNF (-308G>A (rs1800629) as well as quantitative assessment of cytokines. Statistical data processing included checking the data for the normality of distribution (Kolmogorov-Smirnov test), nonparametric Spearman correlation coefficient, Wilcoxon test for related samples.

Results. In the course of the study, a statistically significant correlation between cytokine gene polymorphisms and the level of their production has been established. It has been found that patients with the IL4 - 589CC genotype have higher levels of IL-4 production compared to the IL4 -589CT+TT genotype. Patients with pulmonary tuberculosis with the IL10-592 CA+AA genotype have higher IL10 production compared to patients with the IL10-592CC genotype. Patients with pulmonary tuberculosis with the IL4 -589CC genotype have an unfavorable course of the disease, in contrast to the IL4 -589CT+TT genotype. While patients with the IL10-592CA+AA genotype have an unfavorable course of the disease than patients with the IL10-592CC genotype.

Conclusion. Thus, it can be assumed that higher levels of IL-4 and IL10 may have an adverse effect on the course of pulmonary tuberculosis. Genotyping of polymorphisms of cytokine genes IL4 -589C>T (rs2243250) and IL10 (-592C>A (rs1800872) in patients with pulmonary tuberculosis can identify risk groups for the adverse course of tuberculosis infection and form preventive measures for contact persons in the foci of tuberculosis infection.

Key words: cytokines, gene polymorphism, treatment efficacy, infiltration, destruction.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Alymenko MA, Valiev RSh, Valiev NR, Polonikov AV, Kolomiets VM, Kozlov VV, Ragulina VA, Tragira IN, Mal GS, Balobanova NP, Batishchev AV, Volkova SN. Associations between the gene polymorphism of cytokines and the level of their production in patients with pulmonary tuberculosis. *Siberian Medical Review*. 2024;(2):56-63. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-56-63

Введение

Исследования в области иммуногенетики туберкулеза в настоящее время являются одними из самых приоритетных направлений, поскольку эффективность лечения и, следовательно, исход заболевания в большинстве случаев определяются иммунными и генетическими особенностями макроорганизма [1, 2, 3, 4].

Противотуберкулезный иммунитет связан с хелперами первого порядка, что характеризуется повышением уровня интерлейкинов (IL) IL-2, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферона гамма (IFN- γ) [4, 5, 6, 7]. Именно протективная роль иммунитета связана с продукцией IFN- γ , а низкая эффективность обусловлена хелперами второго порядка и, как следствие, продукцией IL-4 [8, 9, 10]. Считается, что прогрессирование туберкулеза легких связано с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [7, 11].

Следует отметить важную роль IL-10 в формировании противотуберкулезного иммунитета. Известно, что данный цитокин подавляет активацию макрофагов [12, 13]. Во время туберкулезной инфекции IL-10 синтезируется легочными макрофагами и дендритными клетками [14].

В настоящее время имеются противоречивые данные о роли IL-10 в формировании иммунитета у больных туберкулезом легких, что отражено в ряде исследований. Так, Л.Г. Тарасовой с соавт. ассоциирует высокую концентрацию IL-10 с обширными деструктивными процессами в легочной ткани [15], а D. Higgins et al. показали его центральную роль в защите от хронического воспаления легких [16].

Были также проведены исследования изучения полиморфизмов IL-10 -1082G/A, -819C/T и -592A/C, которые не выявили их связи с восприимчивостью к туберкулезу легких, в то время как в другом исследовании была выявлена генетически детерминированная гиперпродукция цитокинов с ингибирующей активностью в исследовании больных туберкулезом в русской популяции [17].

Таким образом, исследование продукции цитокинов в зависимости от полиморфизма генов цитокинов и их связь с эффективностью, проводимой

противотуберкулезной химиотерапией, является перспективным направлением, а блокирование цитокинов может представлять собой потенциальную мишень для адъювантной иммунотерапии, в том числе с широкой и множественной лекарственной устойчивостью.

Цель: исследовать ассоциацию полиморфизма генов цитокинов *IL1* (B-31C>T (rs1143627), *IL4* (-589C>T (rs2243250), *IL10* (-592C>A (rs1800872), *IL10* (-1082A>G (rs1800896), *TNF* (-308G>A (rs1800629) с уровнем их продукции в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии.

Материал и методы

Группа исследования представлена 100 больными, страдающими туберкулезом легких (впервые выявленный туберкулез легких – 60 человек, хронический туберкулез легких – 40 человек) в возрасте от 18 до 65 лет, получающих интенсивную фазу химиотерапии. Критериями исключения из исследования явились пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике КГМА-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (выписка из Протокола №04/05 заседания Комитета по этике от 27.05.2021 года).

В исследовании преобладали лица мужского пола 82 человека – 76,7 %.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составляет 46,3 года.

В группе исследования преобладал инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ), который установлен в 37,0 % наблюдений. На втором месте диагностировался диссеминированный туберкулез – 31,0 % (ДТЛ), в 18,0 % случаев определяли фиброзно-кавернозный (ФКТЛ) и очаговый туберкулез легких (ОТЛ) – 14,0 % соответственно (рис. 1)

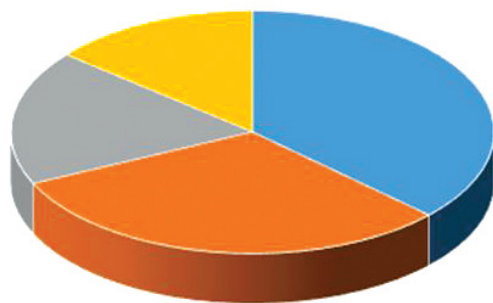


Рисунок 1. Клинические формы больных с туберкулезом легких.

Figure.1. Clinical forms of patients with pulmonary tuberculosis.

До проведения специфической химиотерапии размер полостей распада до 2 см отмечался у 42 человек (42 %), 2-4 см – у 14 человек (14 %), более 4 см – 6 человек (6 %), отсутствие распада легочной ткани отмечалось у 38 человек (38 %).

Генотипирование пациентов туберкулезом легких проводилось в иммуногенетической лаборатории ООО «Томограф» (г. Курск).

Для проведения молекулярно-генетических исследований у 100 человек была взята из вены цельная кровь в пробирку с ЭДТА. Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью наборов реагентов Arrow Blood DNA 500 из цельной крови (на станции NorDiag Arrow). Далее проводили постановку полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов реагентов для генотипирования SNPs: -31T>C (rs1143627) *IL1B*, -589C/T (rs2243250) *IL4*, -592C/A (rs1800872) и -1082A/G (rs1800896) *IL10* и -308G>A (rs1800629) *TNF*.

Постановка проводилась согласно протоколу производителя реагентов. Контроль качества результатов генотипирования осуществляли путем случайного «слепого» отбора 100 пациентов и повторного генотипирования отобранных образцов ДНК по исследуемым полиморфным вариантам генов методом ПЦР-РВ (по 1-й ПЦР-плашке для каждого SNP).

Сопоставление данных первичного и «контрольного» генотипирования показало 100 % воспроизводимость результатов.

Для определения концентрации цитокинов (*IL-1β*, *IL-4*, *IL-6*, *TNF-α*, *IFN-γ*, *IL-10*, *ФНО-α*) в сыворотке крови использовалась периферическая кровь, взятая натошак из локтевой вены в стерильных условиях в количестве 5 мл. Образцы крови центрифугировались со скоростью 3500–4000 об/мин в течение 10 минут, затем сыворотку аликвотировали и замораживали при температуре ниже – 20 °С и хранили от 1 до 4 месяцев без повторных циклов размораживания и оттаивания. Непосредственно перед анализом

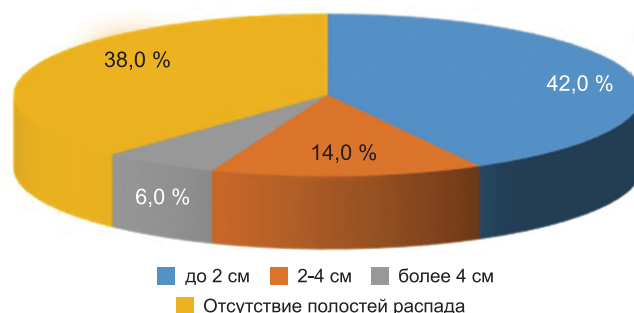


Рисунок 2. Размер полостей распада у больных туберкулезом легких до начала проведения интенсивной фазы химиотерапии.

Figure 2. The size of the decay cavities in patients with pulmonary tuberculosis before the start of the intensive phase of chemotherapy.

все исследуемые сыворотки и компоненты тест-системы прогревались при комнатной температуре. Иммуноферментный анализ выполнялся с помощью наборов реагентов (АО «Вектор Бест-Цитокины») строго по протоколу исследования, предложенному фирмой-производителем.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программных пакетов SPSS Statistika 26, которая включала в себя проверку данных на нормальность распределения (критерий Колмогорова-Смирнова) непараметрический критерий корреляции Спирмена, критерий Уилкоксона (Вилкоксона) для связанных выборок, для сравнения качественных признаков использовался критерий хи-квадрат Пирсона.

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного корреляционного анализа была выявлена статистически значимая слабая отрицательная корреляционная связь гена *TNFα G-308A* с уровнем продукции *IL-1β* до начала проведения специфической химиотерапии противотуберкулезными препаратами ($r = -0,214$, $p < 0,05$), а также слабая отрицательная корреляционная связь гена *IL-4 C-589N* с уровнем продукции *IL-4* как до ($r = -0,279$, $p < 0,01$), так и после проведенной химиотерапии противотуберкулезными препаратами ($r = -0,319$, $p < 0,01$) (табл. 1). Была также выявлена умеренная корреляционная связь гена *IL-10 G-1082A* с уровнем продукции *IL-10* как до ($r = +0,495$, $p < 0,01$), так и после проведенной химиотерапии противотуберкулезными препаратами ($r = +0,470$, $p < 0,01$), а также слабая положительная корреляционная связь гена *IL-10 A592* ($r = +0,230$, $p < 0,05$) с уровнем продукции *IFN-γ*. Были также получены другие корреляционные связи генов цитокинов с уровнем их продукции, однако они не носили статистически значимый характер (табл. 1).

Таблица 1

Результаты корреляционного анализа

Table 1

Results of correlation analysis

Наименование полиморфизма гена цитокина	IL-1β ¹	IL-1β ²	IL-4 ¹	IL-4 ²	IL-6 ¹	IL-6 ²	TNF-α ¹	TNF-α ²	IFN-γ ¹	IFN-γ ²	IL-10 ¹	IL-10 ²
TNFα G-308A	-0,214*	-0,140	-0,120	-0,106	-0,104	0,072	-0,004	0,139	0,059	0,062	0,067	0,100
IL-4 C-589N	-0,079	-0,043	-0,279**	-0,319**	-0,165	-0,146	0,023	0,063	0,100	-0,061	0,087	-0,047
IL-10 G-1082A	0,025	0,063	0,174	0,043	0,159	0,137	0,018	-0,019	-0,036	-0,054	0,495**	0,470**
IL-10 A592	0,015	-0,032	0,088	0,056	-0,020	-0,029	-0,021	-0,078	0,004	0,230*	-0,018	0,060
IL-1b T-31C	0,015	-0,044	0,141	0,149	0,103	0,019	0,114	0,069	-0,008	0,073	0,195	0,196

Примечание: *. Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя); **. Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя); 1 – до начала проведения специфической противотуберкулезной химиотерапии; 2 – после завершения специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Note: *. Correlation is significant at 0.05 (two-way); **. Correlation is significant at 0.01 (two-way); 1 – before the start of specific anti-tuberculosis chemotherapy; 2 – after completion of specific anti-tuberculosis chemotherapy.

Таблица 2

Динамика уровня цитокинов в зависимости от полиморфизма генов цитокинов в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких

Table 2

Dynamics of cytokine levels depending on the polymorphism of cytokine genes during the intensive phase of chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis

Генотипы	N	Базовый уровень цитокинов, медиана (пг/мл)	Интерквартильный размах до проведения интенсивной фазы химиотерапии (пг/мл)	Уровень цитокинов после завершения интенсивной фазы химиотерапии, медиана (пг/мл)	Интерквартильный размах, (пг/мл) после проведения интенсивной фазы химиотерапии (пг/мл)	Изменение уровня цитокинов относительно базального уровня (%)	p
IL-4							
IL4 -589CC	38	16,8	11,9-20,0	14,1	10,8-17,2	-16,1	<0,0001
IL4 -589CT+TT	58	14,1	10,2-16,7	11,0	8,7 - 12,8	-21,9	<0,0001
IL – TNF							
TNF -308GG	82	5,1	3,9-8,01	4,6	3,3-6,9	-10,7	<0,0001
TNF -308GA	15	5,8	3,06-8,4	6,1	4,6-6,7	+4,6	0,691
IL – 10							
IL10 -592CC	4	30,5	20,9-37,7	24,6	20,9-30,8	-19,3	<0,0001
IL10 -592CA+AA	93	35,2	31,6-41,3	31,2	24,7-36,2	-11,3	<0,0001
IL - IFN-γ							
IL10 -1082AA	4	6,5	6,06-7,2	6,7	4,9-7,9	+2,8	1,0
IL10 -1082AG+GG	94	5,6	4,5-7,3	6,1	5,05-7,7	+7,2	0,007

На втором этапе представлялось интересным провести изучение динамики уровня цитокинов в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии в зависимости от полиморфизма генов цитокинов, которые статистически значимо коррелировали с уровнем их продукции.

В табл. 2 была показана динамика уровня цитокина IL-1β у больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма гена TNFα G-308A.

В ходе проведения интенсивной фазы химиотерапии отмечалось снижение уровня IL – 4 у больных туберкулезом легких с генотипом IL4 -589CC на 16,1 % (базовый уровень IL4 – 17,01 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 11,9-20,0,

p<0,0001; уровень IL4 после проведения специфической химиотерапии – 14,1 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 10,8-17,2; p<0,0001), а с генотипом IL4 -589CT+TT – на 21,9 % (базовый уровень IL4 – 14,1 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 10,2-16,7; p<0,0001; уровень IL4 после проведения специфической химиотерапии – 11,0 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 8,7-12,8; p<0,0001).

У больных туберкулезом легких с генотипом TNF -308GG отмечалось снижение уровня TNF-а на 10,7 % (базовый уровень TNF-а – 5,1 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 3,9-8,01; p<0,0001; уровень TNF-а после проведения специфической химиотерапии – 4,6 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 3,3-6,9; p<0,0001), в то время как у больных туберкулезом

легких с генотипом TNF - 308GA отмечалось увеличение уровня TNF-а на 4,6 % (базовый уровень TNF-а – 5,8 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 3,06-8,4; p=0,691; уровень TNF-а после проведения специфической химиотерапии – 6,1 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 4,6-6,7; p=0,691).

У больных туберкулезом легких с генотипом IL10 -592CC отмечалось снижение уровня IL10 на 19,3 % (базовый уровень IL10 – 30,5 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 20,9-37,7; p<0,0001; уровень IL10 после проведения специфической химиотерапии – 24,6 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 20,9-30,8; p<0,0001), в то время как у больных туберкулезом легких с генотипом IL10 -592CA+AA также отмечалось снижение уровня IL10 на 11,3 % (базовый уровень IL10 – 35,2 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 31,6-41,3; p<0,0001; уровень IL10 после проведения специфической химиотерапии – 31,2 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 24,7-36,2; p<0,0001).

У больных туберкулезом легких с генотипом IL10 -1082AA отмечалось увеличение уровня IFN-γ на 2,8 % (базовый уровень IFN-γ – 6,5 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 6,06-7,2; p=0,99; уровень IFN-γ после проведения специфической химиотерапии – 6,7 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 4,9-7,9; p=0,99), в то время как у больных туберкулезом легких с генотипом IL10 -1082AG+GG также отмечалось снижение уровня IFN-γ на 11,3 % (базовый уровень IFN-γ – 5,6 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 4,5-7,3; p=0,007; уровень IFN-γ после проведения специфической химиотерапии – 6,1 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 5,05-7,7; p=0,007).

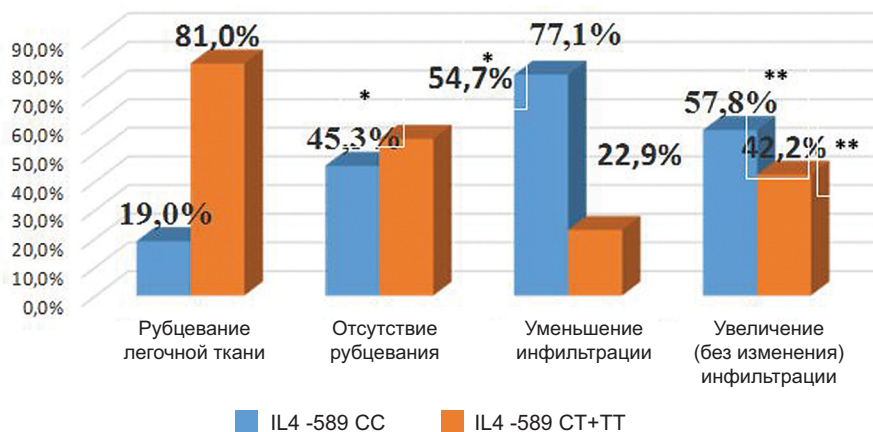
Далее представлялось интересным исследовать динамику рубцевания полостей распада и изменение инфильтрации легочной ткани в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии (рис. 3). Установлено, что у 17 из 21 пациента (81,0 %, p=0,03)

рубцевание полостей распада легочной ткани в результате проведения интенсивной фазы химиотерапии связана с генотипом IL4 -589CT+TT, в то время как наименьший процент рубцевания (19,0 %, p=0,03) у отмечается у 4 из 21 пациента с генотипом IL4 -589CC. Отсутствие рубцевания легочной ткани отмечается у 34 из 75 пациентов (45,3 %, p=0,03) связано с генотипом IL4 -589CC, а наибольший процент у 41 из 75 пациентов (54,7 %, p=0,03) связан с генотипом IL4 -589CT+TT (рис. 3).

Уменьшение инфильтрации легочной ткани в 77,1 % случаев связано с генотипом IL4 -589CC (27 из 33 пациентов, p=0,05), а в 22,9 % (8 из 33 пациентов, p=0,05) – с генотипом IL4 -589CT+TT. Увеличение (без изменения) инфильтрации легочной ткани в 57,8 % случаев связано с генотипом IL4 -589CT+TT (37 из 64 пациентов, p=0,05) и лишь в 42,2 % случаев – с генотипом IL4 -589CC (27 из 64 пациентов, p=0,05) (рис. 3).

Интересным было также проанализировать динамику рубцевания полостей распада и изменение инфильтрации легочной ткани у больных туберкулезом легких в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии в зависимости от полиморфизма гена IL10-592 (рис. 4).

Установлено, что у 17 из 26 пациентов (65,4 %, p=0,05) рубцевание легочной ткани связано с генотипом IL10 -592CC, а у 9 из 26 пациентов (34,6 %, p=0,05) – с генотипом IL10-592CA+AA, в то время как отсутствие рубцевания легочной ткани в 100 % (8 из 8 пациентов, p=0,05) случаев связано с генотипом IL10-592CA+AA и в 0 % (p=0,05) случаев – с генотипом IL10-592CC (рис. 4).



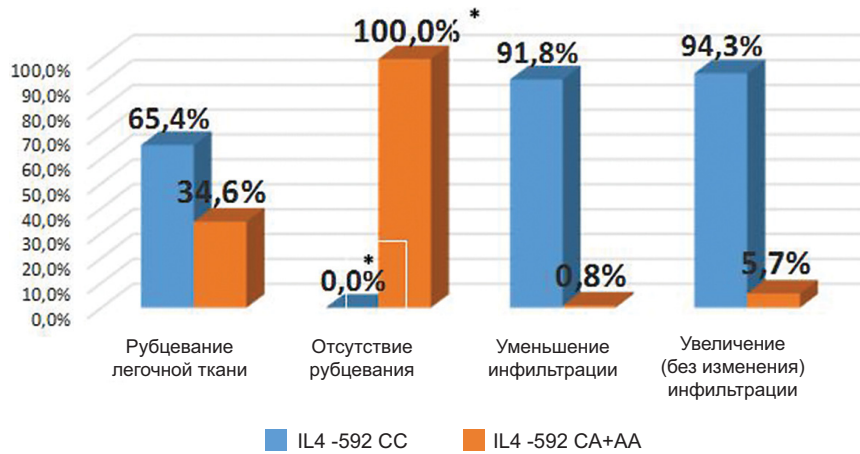
Примечание:

* – статистическая значимость различий относительно рубцевания легочной ткани (p<0,05);

** – статистическая значимость различий относительно уменьшения инфильтрации (p<0,05);

Рисунок 3. Динамика рубцевания полостей распада и изменение инфильтрации легочной ткани в зависимости от полиморфизма гена IL4 -589 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии.

Figure 3. Dynamics of scarring of decay cavities and changes in infiltration of lung tissue depending on the polymorphism of the IL4 -589 gene during the intensive phase of chemotherapy.



Примечание:

* – статистическая значимость различий относительно рубцевания легочной ткани ($p < 0,05$)

Рисунок 4. Динамика рубцевания полостей распада и изменение инфильтрации легочной ткани в зависимости от полиморфизма гена *IL10-592* в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии.

Figure 4. Dynamics of scarring of decay cavities and changes in infiltration of lung tissue depending on the polymorphism of the *IL10-592* gene during the intensive phase of chemotherapy.

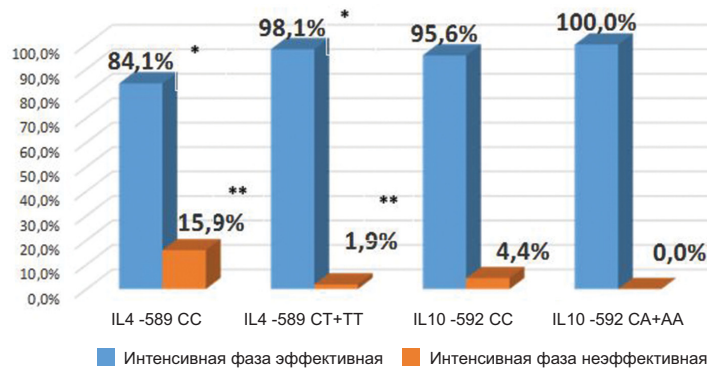
Уменьшение инфильтрации легочной ткани в 91,8 % случаев (45 из 49 пациентов, $p=0,62$) связано с генотипом *IL10-592CC* и в 8,2 % случаев (4 из 49 пациентов, $p=0,62$) – с генотипом *IL10-592CA+AA*, в то время как увеличение (без изменения) инфильтрации легочной ткани в 94,3 % (50 из 53 пациентов, $p=0,62$) связано с генотипом *IL10-592CC* и в 5,7 % случаев (3 из 53 пациентов, $p=0,62$) с генотипом *IL10-592CA+AA* (рис. 4).

В настоящем исследовании была также проанализирована эффективность интенсивной фазы химиотерапии в зависимости от полиморфизма генов *IL4-589* и *IL10-592* (рис. 5).

Показано, что эффективная фаза химиотерапии в 84,1 % ($p=0,01$) случаев связана с генотипом *IL4*

-589CC, в 98,1 % случаев ($p=0,01$) – с генотипом *IL4-589CT+TT*, в 95,6 % ($p=0,57$) случаев – с генотипом *IL10-592CC*, в 100 % ($p=0,57$) случаев – с генотипом *IL10-592CT+TT*, в то время как неэффективная фаза химиотерапии связана в 15,9 % ($p=0,01$) случаев с генотипом *IL4-589CC*, в 1,9 % ($p=0,01$) случаев – с генотипом *IL4-589CT+TT*, в 4,4 % ($p=0,57$) с генотипом *IL10-592CC*, в 0 % случаев – с генотипом *IL10-592CA+AA* ($p=0,57$) (рис. 5).

В ходе проведенного исследования было выявлено, что наибольшая продукция уровня *IL-4* связана с генотипом *IL4-589CC* как до, так и после проведения интенсивной фазы химиотерапии. В ходе проведенной специфической химиотерапии у больных туберкулезом легких с генотипом *IL4-589CC* отмечалось



Примечание:

* – статистическая значимость различий относительно интенсивной фазы химиотерапии (эффективная) ($p < 0,05$),

** – статистическая значимость различий относительно интенсивной фазы химиотерапии (неэффективная) ($p < 0,05$),

Рисунок 5. Эффективность лечения больных туберкулезом легких в интенсивной фазе химиотерапии в зависимости от полиморфизма генов *IL4-589* и *IL10-592*.

Figure 5. Efficacy of treatment pulmonary tuberculosis patients in the intensive phase of chemotherapy depending on the polymorphism of the *IL4-589* and *IL10-592* genes.

неблагоприятное течение заболевания по таким параметрам, как рубцевание полостей распада, уменьшение инфильтрации легочной ткани, увеличение инфильтрации легочной ткани, эффективность интенсивной фазы химиотерапии по сравнению с больными туберкулезом легких, имеющих генотип *IL4-589CT+TT*. При сравнении эффективности лечения больных туберкулезом легких в интенсивной фазе химиотерапии в зависимости от полиморфизма генов цитокинов также наблюдается менее благоприятный прогноз у больных с генотипом *IL4 - 589CC*. Можно предположить, что у пациентов с генотипом *IL4 - 589CC* отмечаются более высокие уровни продукции IL-4 по сравнению с генотипом *IL4 -589CT+TT*, а в свою очередь, более высокие уровни IL-4 оказывают неблагоприятное воздействие на течение заболевания туберкулезом легких. У больных туберкулезом легких с генотипом *IL10-592CA+AA* отмечается более высокая продукция уровня IL10 по сравнению с пациентами с генотипом *IL10-592CC*. У пациентов с генотипом *IL10-592CA+AA* отмечается менее благоприятное течение заболевания, чем у пациентов с генотипом *IL10-592CC* по таким параметрам, как рубцевание полостей распада, уменьшение инфильтрации легочной ткани, эффективность интенсивной фазы химиотерапии, в связи с чем можно предположить, что более высокий уровень продукции IL10 является фактором риска неблагоприятного течения заболевания.

Таким образом, взаимодействие микро- и макроорганизма при туберкулезной инфекции является достаточно сложным механизмом, в который вовлекаются многие звенья иммунной системы, а взаимодействие участников этой системы регулируется медиаторами клеточной системы - цитокинами.

Заключение

1. Установлена статистически значимая слабая отрицательная корреляционная связь гена *TNF α G-308A* с уровнем продукции *IL-1 β* до начала проведения специфической химиотерапии противотуберкулезными препаратами ($r = -0,214$, $p < 0,05$), а также слабая отрицательная корреляционная связь гена *IL-4 C-589N* с уровнем продукции IL-4 как до ($r = -0,279$; $p < 0,01$), так и после проведенной химиотерапии противотуберкулезными препаратами ($r = -0,319$; $p < 0,01$).

2. Выявлена умеренная корреляционная связь гена *IL-10 G-1082A* с уровнем продукции IL-10 как до ($r = +0,495$; $p < 0,01$), так и после проведенной химиотерапии противотуберкулезными препаратами ($r = +0,470$; $p < 0,01$), а также слабая положительная корреляционная связь гена *IL-10 A592* ($r = +0,230$; $p < 0,05$) с уровнем продукции IFN- γ .

3. В ходе проведенной специфической химиотерапии у больных туберкулезом легких с генотипом *IL4-589CC* отмечалось менее благоприятное течение заболевания в интенсивной фазе химиотерапии по сравнению с больными туберкулезом легких, имеющих генотип *IL4-589CT+TT*.

4. У пациентов с генотипом *IL10-592CA+AA* отмечается менее благоприятное течение заболевания в интенсивной фазе химиотерапии, чем у пациентов с генотипом *IL10-592CC*.

Литература / References

1. Bo H, Moure U, Yang Y, Pan J, Li L, Wang M, Ke X, Cui H. Mycobacterium tuberculosis – macrophage interaction. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023; (13): 1-14. DOI 10.3389/fcimb.2023.1062963
2. Sima C, Smith D, Petersen D, Schurz H, Uren C, Moller M. The immunogenetics of tuberculosis (TB) susceptibility. *Immunogenetics*. 2023, 75 (3): 215-230. DOI: 10.1007/s00251-022-91-01-290-5
3. Amoras E, Morais T, Ferreira R, Gomes S, Sousa F, Ishak R. Association of Cytokine Gene Polymorphism and Their Impact on Active, and Latent Tuberculosis in Braziles Amazon Region. *Biomolecules*. 2023; (13): 1-14. DOI: 10.3390/biom13101541
4. Natarajan S, Ranganathan M, Hanna L, Tripathy S, Transcriptional Profiling and Dereving a Seven- Gene Signature Nhat Discriminates Active and Latent Tuberculosis: An Integrative Bioinformatics Approach. *Genes*. 2022; (13):1-18. DOI: 10.3390/gents13040616
5. Suzukowa M, Takeda K, Akashi S, Tohma S, Teruya R, Nagai H. Evaluation of cytokine levels using QuantiFERON-TD Gold Plus in patients with active tuberculosis. *Journal of Infection*. 2022; 1-10. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.007
6. Bade P, Simonetti F, Sans S, Labondie P, Kissane K, Chappat N, Lagrange S. Integrative Analysis of Human Macrophage Inflammatory Response Related to Mycobacterium tuberculosis Virulence. *Frontiers in Immunology*. 2021; (12): 1-14 DOI: 10.3389/fimmu.2021.668060
7. Boni F, Handi I, Kaundi L, Shrestha K, Xie J. Cytokine storm in tuberculosis and IL-6 involvement. *Infection, Genetics and Evolution*. 2022; (97): 1-6. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.105166
8. Горещкая МВ. Особенности системы иммунитета при инфицировании mycobacterium tuberculosis. В кн.: Сборник материалов научно-практической конференции Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии; 2017: 24-27. [Goretskaya MV. Features of the immune system during infection with mycobacterium tuberculosis. In: Collection of materials of the scientific and practical conference Topical issues of microbiology, immunology and infectology; 2017:24-27. (In Russian)]
9. Saghazadeh A, Rezaei N. Central inflammatory Cytokines in tuberculosis meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 2022; 42 (3): 95-107. DOI. 10.1089/2021.0176
10. Barnacle J, Davis A, Wilkinson R. Recent advances in understanding the human host immune response in tuberculosis meningitis. *Frontiers in Immunology*. 2024; 9 (14):1-14. DOI 10.3389/fimmu.2023.1326651
11. Живечкина АЕ, Рапшаева АВ. Современный взгляд на роль цитокинов в инициации и течении туберкулеза легких. Астраханский медицинский журнал. 2019;14(4):17-28. [Zhivechkova AE, Lapshaeva AV. A modern view of the role cytokine in the initiation and course of pulmonary tuberculosis. *Astrakhan Medical Journal*. 2019;14(4):17-28. (In Russian)]

12. Marino SA, Myers JL, Flynn J, Kirschner DE. TNF and IL-10 are major factors in modulation of the phagocytic cell environment in lung and lymph node in tuberculosis: A next-generation two compartmental model. *Journal of Theoretical Biology*. 2010;265(4):586-598.

13. Чурина ЕГ, Уразова ОИ, Новицкий ВВ, Ситникова АВ, Барбина СЭ. Функциональный полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при туберкулезе легких. *Медицинская иммунология*. 2019;21(1):149-156 [Churina EG, Urazova OI, Novitsky VV, Sitnikova AV, Barbina SE. Functional polymorphism of proinflammatory cytokine genes in pulmonary tuberculosis. *Medical Immunology*. 2019;21(1):149-156 (in Russian)].

14. Чурина ЕГ, Уразова ОИ, Ситникова АВ, Новицкий ВВ, Кононова ТЕ, Чумакова СП, Патышева МР. Дифференцировка моноцитов крови и особенности цитокинового статуса у больных туберкулезом легких. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(4):79-87 [Churina EG, Urazova OI, Sitnikova AV, Novitsky VV, Kononova TE, Chumakova SP, Patysheva MR. Differentiation of blood monocytes and features of cytokine status in patients with pulmonary tuberculosis. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2020;64(4):79-87. (In Russian)] DOI: 0.25557/0031-2991.2020.04.79-87

15. Тарасова ЛГ, Стрельцова ЕН, Попова НА. Патогенетическая роль TNF- α , IL-1 β , IL-10 и аутоантител к коллагену I и III типов при туберкулезе легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(5):177-178. [Tarasova LG, Streltsova EN, Popova NA. Pathogenetic role of TNF- α , IL-1 β , IL-10 and autoantibodies to collagen types I and III in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung disease*. 2015 (5):177-178. (In Russian)]

16. Higgins DM, Sanchez-Campillo J, Rosas-Taraco AG, Lee EJ, Orme IM, Gonzalez-Juarrero M. Lack of IL-10 alter inflammatory and immune responses during pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis*. 2009;89(2):149-157.

17. Lin Q, Chen X, Dai X. The association of cytokine gene polymorphism with tuberculosis susceptibility in several regional populations. *Cytokine*. 2022; (156) :155915. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155915

Сведения об авторах

Алыменко Максим Алексеевич, к.м.н., ассистент, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 420012 г. Казань ул. Муштары, д. 11; тел.: +7 (843) 267-61-52; доцент, Университет «Синергия»; адрес: Российская Федерация, 125190, г. Москва, Ленинградский пр-т, 80; тел.: +7 (495) 800-10-01, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7341-3648>

Валиев Равиль Шамилович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, главный фтизиатр Приволжского федерального округа, заслуженный врач России и Республики Татарстан, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 420012, г. Казань ул. Муштары, д. 11, тел.: +7 (843) 267-61-52, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8353-8655>

Валиев Наиль Равилович, к.м.н., доцент, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 420012, г. Казань ул. Муштары, д. 11, тел.: +7 (843) 267-61-52, e-mail: nailvaliev@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6702-6243>

Полоников Алексей Валерьевич, д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, тел.: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: polonikov@rambler.ru, <http://orcid.org/0009-0002-0001-6280-247X>

Коломиец Владислав Михайлович, д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, тел.: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: vliacom@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0002-0002-4460>

Козлов Василий Владимирович, к.м.н., доцент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; адрес: Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел.: +7(499) 248-72-88, e-mail: kvv.doc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2389-3820>

Рагулина Вера Алексеевна, к.м.н., доцент, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, тел.: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: levivanowa@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9461-9255>

Трагира Ирина Николаевна, старший научный сотрудник, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи; адрес: Российская Федерация, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, Тел.: +7 (499) 193-30-01, e-mail: habicheva72@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6370-779X>

Маль Галина Сергеевна, д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, тел.: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: mgalina.2013@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2723-781X>

Балобанова Наталья Петровна, к.б.н., доцент, заведующий кафедрой общей биологии и фармации, медицинский факультет, Университет «Синергия»; адрес: Российская Федерация, 125190, г. Москва, Ленинградский пр-т, 80, тел.: +7 (495) 800-10-01, e-mail: Valobanova.np@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0003-1946-1379>

Батищев Александр Витальевич, к.э.н., доцент, заведующий кафедрой искусственный интеллект и анализ данных, Университет «Синергия»; адрес: Российская Федерация, 125190, г. Москва, Ленинградский пр-т, 80, тел.: +7 (495) 800-10-01, e-mail: bat-a-v@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0003-4872-0608>

Волкова Светлана Николаевна, д. физ.-мат. наук, профессор, профессор кафедры физико-математических дисциплин и информатики Курский государственный аграрный университет, 305021, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 70, тел.: +7 (495) 800-10-01, e-mail: volkova_47@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7247-2432>

Author information

Maxim A. Alymenko, Cand. Med. Sci., Assistant, the Kazan state medical academy – branch of the Russian medical academy of continuous postdegree education; Address: Mushtari St., 11, Kazan, Russian Federation 420012; Phone: +7 (843) 267-61-52; Associate Professor, University «Sinergy»; Address: Leningradsky Ave, 80, Moscow, Russian Federation 125190; Phone: +7 (495) 800-10-01, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7341-3648>

Ravil Sh. Valiev, Dr. Med. Sci., Professor, the head of the department of phthisiology and pulmonology, the chief phthisiatrician of the Volga Federal District, the honored doctor of Russia and the Republic of Tatarstan, the Kazan state medical academy – branch of the Russian medical academy of continuous postdegree education; Address: Mushtari St., 11, Kazan, Russian Federation 420012, Phone: +7 (843) 267-61-52, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8353-8655>

Nail R. Valiev, Cand. Med. Sci., Associate Professor, the Kazan state medical academy – branch of the Russian medical academy of continuous postdegree education; Address: Mushtari St., 11, Kazan, Russian Federation 420012, Phone: +7 (843) 267-61-52, e-mail: nailvaliev@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-6702-6243>

Alexey V. Polonikov, Dr. Med. Sci., Professor, Kursk state medical university; Address: Karl Marx St., 3, Kursk, Russian Federation 305004, Phone: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: polonikov@rambler.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6280-247X>

Vladislav M. Kolomyets, Dr. Med. Sci. Professor, Kursk state medical university; Address: Karl Marx St., 3, Kursk, Russian Federation 305004, Phone: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: vliacom@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0002-0001-6280-247X>

Vasily V. Kozlov, Cand. Med. Sci., Associate Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Address: 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7 (499) 248-72-88, e-mail: kvv.doc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2389-3820>

Vera A. Ragulina, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Kursk state medical university; Address: Karl Marx St., 3, Kursk, Russian Federation 305004, Phone: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: levivanowa@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9461-9255>

Irina N. Tragira, senior research associate, National research center of epidemiology and microbiology of a name of the honorary academician N.F. Gamalei; Address: Gamalei St., 18, Moscow, Russian Federation 123098, Phone: +7 (499) 193-30-01, e-mail: habicheva72@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6370-779X>

Galina S. Mal, Dr. Med. Sci., Professor, Kursk state medical university; Address: Karl Marx St., 3, Kursk, Russian Federation 305004, Phone: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: mgalina.2013@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2723-781X>

Natalya P. Balobanova, Cand. Med. Sci., Associate Professor, head of the department of the general biology and pharmacy, medical faculty, University «Sinergy»; Address: Leningradsky Ave, 80, Moscow, Russian Federation 125190; Phone: +7 (495) 800-10-01, e-mail: Balobanova.np@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0003-1946-1379>

Alexander V. Batishev, Candidate of Economic Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Artificial Intelligence and Data Analysis, University «Synergy»; Address: Leningradsky Ave, 80, Moscow, Russian Federation 125190; Phone: +7 (495) 800-10-01, e-mail: bat-a-v@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0003-4872-0608>

Svetlana N. Volkova, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor of the Department of Physics and Mathematics and Computer Science, Kursk State Agrarian University; Address: Karl Marx St., 70, Kursk, Russian Federation 305021, Phone: +7 (495) 800-10-01, e-mail: volkova_47@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7247-2432>

Дата поступления: 05.09.2023

Дата рецензирования: 21.03.2024

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 05 September 2023

Revision Received 21 March 2024

Accepted 26 March 2024