



Д.О. Бутов

Харківський національний медичний університет

## Генетичний контроль активації цитокінів крові у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

**Мета роботи** — вивчення генетичного контролю активації цитокінів крові у хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень.

**Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням було 140 хворих на інфільтративний туберкульоз легень та 30 відносно здорових донорів. Хворих було поділено на дві групи: з наявністю та без МРТБ легень. Вивчали ділянки генів інтерлейкіну (IL)-2 поліморфізму T330G, IL-4 — C589T та IL-10 — G1082A за методом полімеразної ланцюгової реакції, рівень цитокінів (IL-2, IL-4 і IL-10) у венозній крові вимірювали за імуноферментним способом.

**Результати та обговорення.** Під час обстеження до терапії у хворих на туберкульоз легень спостерігалися вірогідне підвищення рівня IL-2 і зниження вмісту IL-4, IL-10 порівняно з відносно здоровими. Після двомісячної стандартної терапії вірогідно знизився рівень IL-2, а вміст IL-4 і IL-10 вірогідно підвищився. У хворих на МРТБ рівні IL-4, IL-10 були вірогідно нижчі та IL-2 — вищі, ніж у пацієнтів без мультирезистентності, як до хіміотерапії, так і через 2 міс лікування. Низький рівень секреції IL-4, IL-10 та високі зміни IL-2 вірогідно асоційовані з мутаційною гомозиготою та гетерозиготою поліморфізму C589T гена IL-4, G1082A — IL-10 та T330G — IL-2 у хворих на інфільтративний туберкульоз легень. Для МРТБ вірогідно характерніший гетерозиготний генотип наведених вище поліморфізмів генів цитокінів.

**Висновки.** Гетерозиготний генотип та мутаційна гомозигота поліморфізму генів, що визначає рівень продукції досліджуваних цитокінів, є істотним чинником схильності до розвитку туберкульозу легень і хронізації процесу. Активізація гетерозиготних генотипів наведених поліморфізмів генів цитокінів вірогідно характерніша для МРТБ.

### Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, цитокіни, поліморфізм генів, імунітет, інтерлейкіни.

Резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до антимікобактеріальних препаратів залишається однією з актуальних проблем у всьому світі [4]. За даними літератури, поширеність мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) повсюдно набула некерованого характеру, а деякі країни навіть розглядають її як загрозу національній безпеці [13, 23]. В Україні зростає питома вага штамів, резистентних до одного або кількох протитуберкульозних препаратів, що є основною причиною зниження ефективності хіміотерапії, збільшення кількості пацієнтів з деструктивними формами, зростання частоти

великих залишкових посттуберкульозних змін, розвитку рецидивів захворювання, і це є несприятливим епідеміологічним чинником щодо подальшого поширення туберкульозної інфекції [8, 12]. Щороку відсоток нових випадків туберкульозу з первинною медикаментозною стійкістю збільшується [9].

Точна причини не відома. Чому тільки у деяких осіб, інфікованих МБТ, розвивається захворювання за нестабілізованої імунологічної відповіді, а інші мають, навпаки, ефективну імунну реакцію, щоб обмежити поширення збудника та запобігти розвитку хвороби. Вплив спадковості на туберкульоз встановлено під час дослідження моно- і дизиготних близнюків. Таким

чином було відносно доведено генетичний зв'язок, який засвідчував, що генетика може відігравати певну роль у сприйнятливості до туберкульозної інфекції [15, 19, 22].

Одним із основних чинників, що впливають на виникнення, розвиток та ефективність лікування при туберкульозі, є багатофакторна взаємодія між збудником та імунною системою макроорганізму. Одним із таких імунологічних чинників є цитокіни, які відіграють важливу роль у боротьбі з МБТ. До основних цитокінів, які відіграють основну роль у імунопатогенезі туберкульозу, належать IL-2, IL-4 та IL-10 [16–18].

Безсумнівний той факт, що генетичні особливості значною мірою визначають сприятливість організму до інфекції. Так, значна кількість інфікованих МБТ цілком здорові люди, в яких є адекватний проєктивний імунітет, і лише у 5–10 % людей імунологічна відповідь не ефективна та формує захворювання на туберкульоз [3].

Сприйнятливості до туберкульозу як інфекційного антигену може визначатися одночасно багатьма генами з різними вкладками кожного з них у формування того чи того патологічного фенотипу. Розподіл генотипів генів, схильних до формування ризику інфікування МБТ та виникнення туберкульозу як хвороби або стійкості до цих чинників, є унікальним щодо кожної популяції, а це може слугувати причиною різної імунної відповіді на збудника хвороби [10].

Крім того, генетична регуляція — дуже складний процес, який складається з взаємозв'язку багатьох ділянок гена [6]. Поліморфізм генів, білкові продукти, які втягуються у механізм імунологічного захисту, визначають ступінь резистентності до МБТ, а також тяжкість та пролонгацію процесу [2, 14].

У імунопатогенезі туберкульозу захисну роль виконують Th1-клітини, які виробляють IL-2, тоді як Th2-лімфоцити — IL-4 та IL-10, які стабілізують функцію Th1-лімфоцитів [16].

З огляду на функціональне значення IL-2, IL-4 та IL-10 та можливу генетичну варіабельність їхніх поліморфних варіантів **метою роботи** було вивчення генетичного контролю активізації цитокінів крові у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

## Матеріали та методи

Під нашим спостереженням було 140 хворих на інфільтративний туберкульоз легень віком від 20 до 70 років, які проживають на території Харкова та Харківської області. Пацієнтів розподілено на дві групи: I — хворі на МРТБ легень (74 хворих) та II — хворі без МРТБ легень (66 хворих). Усі вони перебували на лікуванні в

Харківському обласному протитуберкульозному диспансері № 1, обласній туберкульозній лікарні № 1 Харкова, обласному протитуберкульозному диспансері № 3 м. Змійова та обласному протитуберкульозному диспансері № 4 м. Ізюма. У контрольну групу ввійшло 30 відносно здорових донорів (III група) з порівняною характеристикою за віком, без легеневого анамнезу, патологічних змін у легенях (рентгенологічне дослідження органів грудної клітки), хронічних інфекційних захворювань, алергійних реакцій та гострих респіраторних захворювань протягом 3 міс до дослідження.

Венозну кров для дослідження брали зранку (о 8–9-й годині) натще, у перші дні госпіталізації та через 2 міс перебування в стаціонарі. Рівень цитокінів (IL-2, IL-4 та IL-10) у сироватці венозної крові вимірювали за імуноферментним методом з використанням набору для імуноферментного дослідження фірми «Вектор-Бест», (Росія).

Ділянки генів IL-2 поліморфізму T330G, IL-4 — C589T та IL-10 — G1082A у геномі людини досліджували за методом полімеразної ланцюгової реакції з флуоресцентною схемою детекції продуктів у режимі реального часу з використанням набору реагентів «SNP-ЭКСПРЕСС» (НВФ «Литех», Росія), згідно з інструкцією виробника.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакетів Microsoft Excel та Statistica 7.0. Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса виконували за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Єтса. Оцінювали отримані дані з визначенням середнього значення (M) та його стандартного відхилення (m). Різниця вважалася вірогідною за значення t-критерію 95 %, або  $p < 0,05$ ). Обробку результатів також здійснювали з використанням відносного ризику (RR) з розрахунком для нього 95 % вірогідного інтервалу [7].

## Результати та обговорення

Відомо, що зміни у промоторній ділянці гена позначаються на його активності. У зв'язку з цим поліморфізм T330G, які розташовані в ділянці промотора гена IL-2, теоретично призводить до заміни однієї амінокислоти на другу в даних позиціях поліморфних генів, відносно крапки початку ініціації транскрипції, що пов'язано з рівнем експресії гена, а відповідно — з рівнем продукції білка. Під час аналізу залежності рівня секреції IL-2 від алельного варіанта поліморфізму T330G гена IL-2 виявлено, що у хворих на туберкульоз спостерігалася вірогідне підвищення концентрації IL-2 у сироватці крові порівняно з

Таблиця 1. Імунологічні показники сироватки венозної крові у хворих на туберкульоз легень та відносно здорових донорів ( $M \pm m$ ), пг/л

Група	Інтерлейкін-2		Інтерлейкін-4		Інтерлейкін-10	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
Група з МРТБ (n = 74)	39,34 ± 1,14*■	32,85 ± 1,11*■●	7,96 ± 0,29*■	17,62 ± 0,54*■●	38,01 ± 0,78*■	44,58 ± 0,78*■●
Група без МРТБ (n = 66)	36,20 ± 0,89*	25,27 ± 0,65*●	11,29 ± 0,35*	21,40 ± 0,60*●	43,88 ± 0,70*	50,59 ± 0,99*●
III (n = 30)	21,60 ± 0,80		29,99 ± 1,27		50,25 ± 1,26	

Примітка. ■ Розбіжність невірогідна ( $p > 0,05$ ) порівняно з відносно здоровими донорами; \* розбіжність вірогідна ( $p < 0,001$ ) порівняно з відносно здоровими донорами; ● розбіжність вірогідна ( $p < 0,001$ ) порівняно з показниками до лікування і через 2 міс між групою; ■ розбіжність вірогідна ( $p < 0,001$ ) порівняно з показниками групи з МРТБ та без МРТБ.

даною когортою хворих з III групою ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Це може бути пов'язано з універсальною реакцією імунної відповіді на знищення МБТ. Відомо, що роль ІЛ-2 у протитуберкульозному захисті зумовлена його впливом на активізацію макрофагів, пряму цитотоксичність Т-клітин [1]. З іншого боку це підтримує активізацію фагоцитарного знищення МБТ [5].

Після двомісячної стандартної терапії концентрація у крові ІЛ-2 вірогідно знизилася у хворих на туберкульоз легень порівняно з показниками до лікування. Під час порівняння цих показників після двомісячної терапії з даними відносно здорових ми виявили, що рівень ІЛ-2 був ще вірогідно високим, ніж у III групі. На тлі такої реакції ми можемо судити про зниження активності та кількісної популяції Th1-лімфоцитів у цієї когорти хворих. Що своєю чергою може свідчити про відносну стабілізацію процесу у хворих на туберкульоз легень, оскільки наведений показник ІЛ-2 залишається ще вірогідно високим, ніж у практично здорових донорів.

Ці зміни продукції ІЛ-2 можуть бути генетично детерміновані. Виявлено, що у хворих на туберкульоз легень вірогідно частіше спостерігається гомозиготний GG та гетерозиготний TG генотип поліморфізму T330G гена ІЛ-2 (ІЛ-2 —  $\chi^2 = 34,60$ ;  $p < 0,01$ ). Найрідше у хворих на туберкульоз виявляли гомозиготний генотип TT гена ІЛ-2. У практично здорових донорів частіше спостерігався гомозиготний генотип TT гена ІЛ-2 ( $p < 0,01$ ) (табл. 2). Під час розрахунку показника відносного ризику виникнення туберкульозу легень з 95 % вірогідного інтервалу підтвердилося, що люди, які мають гомозиготний GG або гетерозиготний TG генотипи поліморфізму T330G гена ІЛ-2 (RR = 1,87, [1,32; 2,64;  $p < 0,05$ ]), мають ризик захворіти на туберкульоз легень у 1,87 рази частіше, ніж люди з гомозиготним генотипом TT гена ІЛ-2 (див. табл. 2).

Під час дослідження хіміорезистентного туберкульозу легень у хворих на МРТБ спостері-

галось вірогідне переважання гетерозиготного генотипу TG гена ІЛ-2. У пацієнтів без МРТБ переважав гомозиготний генотип GG гена ІЛ-2 (ІЛ-2 —  $\chi^2 = 52,84$ ;  $p < 0,01$ ). Відносний чинник ризику у хворих з гетерозиготним генотипом TG гена ІЛ-2 з 95 % вірогідним інтервалом ризик розвинення МРТБ у 5,22 рази частіший, ніж у осіб з гомозиготним генотипом GG та TT гена ІЛ-2 (ІЛ-2 — RR = 5,22, [2,74; 9,96];  $p < 0,05$ ),  $p < 0,05$ ). Таким чином, відповідні генотипи гена ІЛ-2 у даному разі можуть слугувати доказом генетичної схильності. Це підтверджується під час розрахунку прямої кореляції поліморфних генів та біологічно активних показників у сироватці крові хворих на туберкульоз легень, що призводять до патологічних змін вмісту ІЛ-2 у сироватці крові хворих на туберкульоз у момент госпіталізації та через 2 міс хіміотерапії.

Під час дослідження протизапальних цитокінів ІЛ-4 і ІЛ-10 ми спостерігали вірогідно нижчий вміст їх у сироватці крові порівняно з III групою на початку лікування ( $p < 0,05$ ). Таким чином, до лікування активність та кількість Th2-лімфоцитів були знижені. Це може бути пов'язано із більшою активацією та кількістю Th1-лімфоцитів, про що свідчить підвищення протитуберкульозного імунітету у хворих на туберкульоз легень на початку хіміотерапії. Якщо ми спостерігали зниження вмісту ІЛ-2 під час 2 міс терапії у хворих на туберкульоз легень, то рівень ІЛ-4 і ІЛ-10, навпаки, вірогідно підвищувався у пацієнтів із туберкульозом порівняно з показниками до хіміотерапії. На тлі цього ми можемо спостерігати активацію та підвищення кількості Th2-лімфоцитів, у зв'язку з чим виникає відносна стабілізація вмісту Th1-лімфоцитів. Під час порівняння наведених показників після двомісячної протитуберкульозної терапії з даними відносно здорових донорів виявлено, що рівень ІЛ-4 був вірогідно нижчим, ніж у III групі, що свідчить про відносну недостатність відновлення цього показника на 2-му місяці терапії

Таблиця 2. Розподіл генотипів поліморфізму T330G гена IL-2 у хворих на туберкульоз легень та практично здорових донорів

Генотип	З МРТБ (n = 74)		Без МРТБ (n = 66)		Практично здорові (n = 30)	
	Абс.	(p ± Stp) %	Абс.	(p ± Stp) %	Абс.	(p ± Stp) %
TG	59	79,73 ± 4,67* <sup>■●</sup>	13	19,70 ± 4,90*	5	16,67 ± 6,80 <sup>■</sup>
GG	8	10,81 ± 3,61 <sup>□○</sup>	43	65,15 ± 5,87 <sup>#</sup>	7	23,33 ± 7,72 <sup>#</sup>
TT	7	9,46 ± 3,40 <sup>♦</sup>	10	15,15 ± 4,41 <sup>○</sup>	18	60,00 ± 8,94

Примітка. \* Розбіжність вірогідна (p < 0,05) у разі порівняння мутаційної гомозиготи та гетерозиготного генотипу в групі; <sup>■</sup> розбіжність вірогідна (p < 0,05) у разі порівняння мутаційної та нормальної гомозигот у групі; <sup>●</sup> розбіжність вірогідна (p < 0,05) у разі порівняння нормальної гомозиготи та гетерозиготного генотипу в групі; <sup>□</sup> розбіжність невірогідна (p > 0,05) у разі порівняння мутаційної та нормальної гомозиготи у групі; <sup>○</sup> розбіжність вірогідна (p < 0,05) у разі порівняння гетерозиготного генотипу між групою з та без МРТБ; <sup>○</sup> розбіжність вірогідна (p < 0,05) у разі порівняння мутаційної гомозиготи між групою з та без МРТБ; <sup>♦</sup> розбіжність невірогідна (p > 0,05) у разі порівняння нормальної гомозиготи між групою з та без МРТБ. Так само в табл. 3—4.

Таблиця 3. Розподіл генотипів поліморфізму C589T гена IL-4 у хворих на туберкульоз легень та практично здорових донорів

Генотип	З МРТБ		Без МРТБ		Практично здорові	
	Абс.	(p ± Stp) %	Абс.	(p ± Stp) %	Абс.	(p ± Stp) %
CT	53	71,62 ± 5,24* <sup>■●</sup>	9	13,64 ± 4,22*	7	23,33 ± 7,72 <sup>■</sup>
TT	11	14,86 ± 4,14 <sup>□○</sup>	46	69,70 ± 5,66 <sup>#</sup>	6	20,00 ± 7,30 <sup>#</sup>
CC	10	13,51 ± 3,97 <sup>♦</sup>	11	16,67 ± 4,59 <sup>○</sup>	17	56,67 ± 9,05

Таблиця 4. Розподіл генотипів поліморфізму G1082A гена IL-10 у хворих на туберкульоз легень та практично здорових донорів

Генотип	З МРТБ		Без МРТБ		Практично здорові	
	Абс.	(p ± Stp) %	Абс.	(p ± Stp) %	Абс.	(p ± Stp) %
GA	56	75,68 ± 4,99* <sup>■●</sup>	17	25,76 ± 5,38*	7	23,33 ± 7,72 <sup>■</sup>
AA	11	14,86 ± 4,14 <sup>□○</sup>	41	62,12 ± 5,97 <sup>#</sup>	6	20,00 ± 7,30 <sup>#</sup>
GG	7	9,46 ± 3,40 <sup>♦</sup>	8	12,12 ± 4,02 <sup>○</sup>	17	56,67 ± 9,05

(p < 0,05). Що стосується IL-10, то він був невірогідним у II групі, що свідчить про відносне відновлення згаданого цитокину на 2-му місяці терапії (p > 0,05), а у групі I показник залишався вірогідно нижчим, ніж у III (див. табл. 1). У хворих з на МРТБ рівні IL-4 та IL-10 були вірогідно нижчі, ніж у пацієнтів II групи, як до хіміотерапії, так і через 2 міс лікування.

Отже, ми спостерігали кореляцію показників протизапальних цитокинів або їхніх змін у групах хворих на туберкульоз легень відповідно до генотипів поліморфізмів генів IL-4 та IL-10 (табл. 3, 4). У разі імуногенетичного туберкульозного запалення, за даними літератури, надають великого значення поліморфізмам C589T гена IL-4 та G1082A гена IL-10 [20, 21]. Наше дослідження цих поліморфізмів свідчить, що у хворих на туберкульоз легень вірогідно переважали мутаційний гомозиготний та гетерозиготний генотипи поліморфізмів генів IL-4 та IL-10 (IL-4 —  $\chi^2 = 24,71$  та IL-10 —  $\chi^2 = 34,14$ ; p < 0,01).

Своєю чергою поліморфізми у генах IL-4 та IL-10 можуть впливати на зміни вмісту IL-4 і IL-10 у хворих на інфільтративний туберкульоз легень як на початку госпіталізації, так і через 2 міс після лікування. Крім того, розрахунки підтвердили, що люди з мутаційним гомозиготним або гетерозиготним генотипом поліморфізмів C589T гена IL-4 та G1082A гена IL-10 мають ризик захворіти на туберкульоз у 1,63 (IL-4) та 1,93 (IL-10) разу частіше, ніж без таких змін у перерахованих вище генів протизапальних цитокинів (IL-4 — RR = 1,63, [1,21; 2,18]; p < 0,05) та IL-10 — RR = 1,93, [1,33; 2,80]; p < 0,05). Таким чином, гомозиготний генотип CC гена IL-4 та GG гена IL-10 має протективний ефект стосовно інфільтративного туберкульозу легень.

Дослідження генотипів поліморфізмів C589T гена IL-4 та G1082A гена IL-10 у зв'язку з наявністю хіміорезистентного туберкульозу легень засвідчило значну різницю. Так, у хворих на МРТБ вірогідно переважав гетерозиготний

генотип СТ гена IL-4 та GA гена IL-10 порівняно з пацієнтами без МРТБ (IL-4 —  $\chi^2 = 52,33$  та IL-10 —  $\chi^2 = 37,69$ ;  $p < 0,01$ ). Гетерозиготний генотип СТ гена IL-4 та GA гена IL-10 переважав у хворих на МРТБ, і під час розрахунку відносного ризику з 95 % вірогідним інтервалом мав перевагу у 4,43 (IL-4) та 3,62 (IL-10) рази порівняно з гомозиготним, як у самій групі хворих на МРТБ, так і пацієнтів без МРТБ (IL-4 — RR = 4,43 [2,58; 7,60];  $p < 0,05$ ) та IL-10 — RR = 3,62 [2,11; 6,22];  $p < 0,05$ ).

Крім того, наведені показники цитокинів та поліморфізмів генів як на початку хіміотерапії, так і в динаміці можуть свідчити про вплив поліморфізму генів на продукцію наведених вище інтерлейкінів, про що також ідеться в літературних джерелах [11]. Про це свідчать вірогідні зміни цитокинової реакції в сироватці крові хворих на туберкульоз легень як під час госпіталізації, так і 2 міс хіміотерапії.

Таким чином, гетерозиготний та мутаційний гомозиготний генотипи генів IL-2, IL-4 та IL-10, що визначають рівень продукції досліджуваних інтерлейкінів, є істотним чинником схильності до розвитку туберкульозу легень і хронізації процесу. Активізація гетерозиготних генотипів наведених поліморфізмів генів біологічно активних речовин може сприяти розвитку МРТБ за рахунок нестабілізованої імунної відповіді організму людини та приєднання резистентних штамів МБТ як до початку хіміотерапії, так і під час лікування. Водночас поки не ясно, які мутації і яких саме генів мають вирішальне значення. Мабуть, велику роль відіграють не стільки окремі генотипи генів, скільки їхнє поєднання. Перспективним напрямом імуногенетичних досліджень IL-2, IL-4 та IL-10 є вивчення ролі поєднань генотипів у схильності до інфікування і тривалого перебування збудника інфекції в організмі.

## Висновки

1. У стадію запалення у хворих на туберкульоз легень спостерігалось вірогідне зниження вмісту

IL-4, IL-10 і збільшення рівня IL-2 у сироватці крові порівняно з відносно здоровими донорами.

2. Стандартна двомісячна хіміотерапія у хворих на туберкульоз легень забезпечує вірогідне зниження рівня IL-2, підвищення вмісту IL-4, IL-10 та може справляти імуномодельований вплив антизапального характеру.

3. IL-4, IL-2 та IL-10 — імунні маркери наслідків лікування і можуть допомогти виявити стратегію лікування хворих на туберкульоз легень.

4. Показники IL-2 у сироватці крові були вірогідно вищими у пацієнтів з групи хворих на МРТБ, ніж у хворих без стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів, як до початку терапії, так і через 2 міс лікування.

5. Показники IL-4 та IL-10 у сироватці крові були вірогідно вищими у хворих без МРТБ, ніж у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, як до початку терапії, так і через 2 міс антимікобактеріальної хіміотерапії.

6. Низький рівень секреції IL-4, IL-10 та великі зміни вмісту IL-2 у сироватці крові вірогідно асоційовані з гомозиготними ТТ та гетерозиготними СТ генотипами гена IL-4, з гомозиготними АА та гетерозиготними GA генотипами гена IL-10, гомозиготними GG та гетерозиготними TG генотипами гена IL-2 у хворих на інфільтративний туберкульоз легень.

7. Імуногенетичними чинниками, що мають протективний ефект у хворих на туберкульоз легень, є генотип СС поліморфізму С589Т гена IL-4, генотип GG поліморфізму G1082A гена IL-10 та генотип ТТ поліморфізму T330G гена IL-2.

8. Гетерозиготний генотип TG поліморфізму T330G гена IL-2, генотип СТ поліморфізму С589Т гена IL-4 та генотип GA поліморфізму G1082A гена IL-10 вірогідно переважав у хворих на МРТБ.

9. Гомозиготний генотип ТТ поліморфізму С589Т гена IL-4, генотип АА поліморфізму G1082A гена IL-10 та генотип GG поліморфізму T330G гена IL-2 вірогідно переважав у хворих з групи без наявності хіміорезистентного туберкульозу.

## Список літератури

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста.— К.: Наук. думка, 2005.— 791 с.
2. Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. и др. Геномные основы подтверждения к инфекционным заболеваниям // Вестн. ВОГиС.— 2006.— Т. 10, № 3.— С. 540–552.
3. Имангулова М.М., Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические аспекты туберкулеза легких // Мед. генетика.— 2005.— № 11.— С. 505–510.
4. Исакова Ж.Т. и др. Картографическое моделирование распространности рифампицин-резистентных штаммов *M. tuberculosis* в различных регионах Кыргызской Республики // Пробл. туб. и бол. легких.— 2007.— № 7.— С. 33–36.
5. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практ. онкол.— 2003.— Т. 4, № 3.— С. 131–139.
6. Корытина Г.Ф., Целоусова О.С., Ахмадишина Л.З. 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 // Мед. генетика.— 2008.— № 2.— С. 17–25.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К.: Морион, 2000.— 320 с.

8. Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. та ін. Стан та недоліки організації виявлення хворих на хіміорезистентний туберкульоз // Укр. пульмонол. журн.— 2013.— № 2.— С. 15–19.
9. Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. та ін. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі не вирішені питання // Укр. пульмонол. журн.— 2012.— № 1.— С. 5–7.
10. Ожегова Д.С. Функциональная вариабельность генов подверженности инфекционным заболеваниям: автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Томск, 2009.— 21 с.
11. Bidwell J.L., Wood N.A.P., Morse H.R. et al. Human cytokine gene nucleotide sequence alignments // Eur. J. Immunogenet.— 1998.— Vol. 25.— P. 83–266.
12. Caminero J.A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding // The international Journal of Tuberculosis and Lung Disease.— 2010.— Vol. 14, N 4.— P. 382–390.
13. Global tuberculosis report 2014: WHO report 2014 / World Health Organization.— Geneva, Switzerland, 2014.— 118 p.
14. Gonzalo X., Ambroggi M., Cordova E. et al. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis, Buenos Aires, Argentina // Emerging Infections Diseases.— 2011.— Vol. 17, N 3.— P. 28–31.
15. Hill A.V. The genomics and genetics of human infectious disease susceptibility // Annu Rev Genomics Hum Genet.— 2001.— N 2.— P. 373–400.
16. Johnson J.L., Ssekasanvu E., Okwera A. et al. Randomized trial of adjunctive interleukin-2 in adults with pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2003.— Vol. 168, N 2.— P. 185–191.
17. Kissina T.E., Freidlin I.S., Knoring B.E. et al. Features of specific immune response in the patients with fibrous/cavernous tuberculosis of lungs // Med. Immunol.— 2006.— Vol. 8, N 4.— P. 501–510.
18. Knight J. Polymorphisms in tumor necrosis factor and other cytokines as risks for infectious diseases and the septic syndrome // Curr. Infect. Dis.— 2001.— N 3.— P. 427–439.
19. Moller M., Hoal E.G. Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis // Tuberculosis (Edinb).— 2010.— N 90.— P. 71–83.
20. Naslednikova I.O., Urazova O.I., Voronkova O.V. et al. Allelic polymorphism of cytokine genes during pulmonary tuberculosis // Bull. Exp. Biol. Med.— 2009.— Vol. 148, N 2.— P. 175–180.
21. Qi H., Sun L., Jin Y.Q. et al. Rs2243268 and rs2243274 of Interleukin-4 (IL-4) gene are associated with reduced risk for extrapulmonary and severe tuberculosis in Chinese Han children // Infect. Genet. Evol.— 2014.— P. 121–128.
22. Vannberg F.O., Chapman S.J., Hill A.V. Human genetic susceptibility to intracellular pathogens // Immunol. Rev.— 2011.— N 240.— P. 105–116.
23. WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis.— Geneva: WHO, 2009.— 83 p.

Д.А. Бутов

Харьковский национальный медицинский университет

## Генетический контроль активации цитокинов крови у больных мультирезистентным туберкулезом легких

**Цель работы** — изучение генетического контроля активации цитокинов крови у больных мультирезистентным туберкулезом (МРТБ) легких.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением было 140 больных инфильтративным туберкулезом легких и 30 относительно здоровых доноров. Больные были разделены на две группы: с наличием и без МРТБ легких. Изучались участки генов интерлейкина (IL)-2 полиморфизма T330G, IL-4 — C589T и IL-10 — G1082A методом полимеразной цепной реакции, уровень цитокинов (IL-2, IL-4 и IL-10) в венозной крови измерялся иммуноферментным способом.

**Результаты и обсуждение.** В результате обследования до начала терапии у больных туберкулезом легких наблюдалось достоверное повышение уровня IL-2 и снижение концентрации IL-4, IL-10 по сравнению с относительно здоровыми. После двухмесячной стандартной терапии наблюдалось достоверное снижение уровня IL-2, а содержание IL-4 и IL-10 достоверно повышалось. У больных с МРТБ уровни IL-4, IL-10 были достоверно ниже и IL-2 — выше, чем у пациентов без мультирезистентности, как до химиотерапии, так и через 2 мес лечения. Низкий уровень секреции IL-4, IL-10 и высокие изменения IL-2 достоверно ассоциированы с мутационной гомозиготой и гетерозиготой полиморфизма C589T гена IL-4, G1082A — IL-10 и T330G — IL-2 у больных с инфильтративным туберкулезом легких. Для МРТБ достоверно более характерен гетерозиготный генотип приведенных выше полиморфизмов генов цитокинов.

**Выводы.** Гетерозиготный генотип и мутационная гомозигота полиморфизма генов, что определяют уровень продукции исследуемых цитокинов, является существенным фактором предрасположенности к развитию туберкулеза легких и к дальнейшей хронизации процесса. Активация гетерозиготных генотипов приведенных полиморфизмов генов цитокинов достоверно более характерна для МРТБ.

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез, цитокины, полиморфизм генов, иммунитет, интерлейкины.

D.O. Butov  
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

## Genetic control of cytokines activation in the blood of patients with multi-drug resistant tuberculosis

**Objective** – to study genetic control activation of cytokines in the blood of patients with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR TB).

**Materials and methods.** Under our supervision were 140 patients with infiltrative pulmonary tuberculosis (PT) and 30 healthy donors. Patients have been divided into two groups, with and without pulmonary MDR TB. Were studied areas of interleukin genes IL-2 polymorphism T330G, IL-4 – C589T and IL-10 – G1082A using the polymerase chain reaction and the level of cytokines (IL-2, IL-4 and IL-10) were studied in venous blood by ELISA method.

**Results and discussion.** Before the treatment PT patients showed significant increase of IL-2 and decrease in concentration of IL-4 and IL-10 in comparison with healthy. After the two-month of standard therapy there were a significant decrease of IL-2 and IL-4, IL-10 was significantly increased. MDR TB patient group had significantly lower concentration of IL-4, IL-10 and significantly higher concentration of IL-2 than in patients without MDR TB both before chemotherapy and after 2 months of treatment. The low level of secretion of IL-4, IL-10 and high changes in IL-2 significantly associated with the mutational homozygote and heterozygote polymorphism of C589T – IL-4, G1082A – IL-10 and T330G – IL-2 genes in patients with infiltrative PT. Among group of MDR TB patients is significantly more distinctive the heterozygous genotype polymorphism of cytokine genes.

**Conclusions.** The heterozygote genotype and mutational polymorphism homozygote of genes determines the level of production of these cytokines, is a significant factor of prediction of the development of pulmonary tuberculosis and further chronization of the process. Activation of heterozygous genotypes of higher represented cytokine gene polymorphisms was significantly more distinctive for pulmonary MDR TB.

**Key words:** multi-drug resistant tuberculosis, cytokines, gene polymorphism, immunity, interleukins.

---

### Контактна інформація:

Бутов Дмитро Олександрович, к. мед. н., асист. кафедри фізотриї та пульмонології  
61096, м. Харків, вул. Ньютона, 145  
Тел. (057) 357-11-08  
E-mail: dddimad@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 10 липня 2015 р.