

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ИНДУКЦИЮ РЕГУЛЯТОРНЫХ И ЭФФЕКТОРНЫХ ПЕПТИДОВ

РЕЗЮМЕ

Епифанцева Н.В.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава
России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Епифанцева
Наталья Владимировна,
e-mail: en1608@yandex.ru

Актуальность. Высокий уровень заболеваемости, тяжесть течения и формирование осложнений определяют актуальность кишечных инфекций сегодня. Немаловажное значение в развитии и течении заболевания имеет иммунный ответ индивидуума, контролирующийся полиморфизмом генов белков воспаления. Данная область в отношении кишечных инфекций мало изучена и представляет интерес в исследовании влияния полиморфизма генов на развитие кишечных инфекций.

Цель. Установить наличие ассоциативной связи совокупности полиморфных генов IL-2 T330G и TLR-4 ASP299GLY и вероятности развития острой кишечной инфекции, а также роль комбинации генов в индукции белков воспаления.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 108 человек с острой кишечной инфекцией и 94 условно здоровых добровольца. Для определения концентрации цитокинов, иммуноглобулинов использовалась сыворотка крови с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (р.п. Кольцово, Россия). Полиморфизм генов IL-2 T330G, TLR-4 ASP299GLY определялся методом полимеразной цепной реакции с использованием праймеров ООО «Литех» (г. Москва, Россия). Статистический анализ проводился с применением принципа ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) и рекомендаций SAMPL (Statistical Analyses and Methods in Published Literature), при помощи электронных программ MS Excel 2010 (Microsoft Corp., США), Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Обсуждение. При построении ROC-кривой площадь под ROC-кривой находилась в пределах 0,77, чувствительность – 0,9, специфичность – 0,5 (95%-й доверительный интервал: 0,7–0,84; $p < 0,001$). Данные результаты являются хорошим прогностическим уровнем с высокой вероятностью развития заболевания. При сравнении уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов между пациентами с гаплотипом -299A/A+-330GG генов TLR4 ASP299GLY, IL-2 T330 и носителями только доминантного аллеля А генотипа TLR4 A/A299 или только минорного аллеля G IL-2 G330G статистически значимых различий не установлено ($p \geq 0,05$).

Заключение. Таким образом, среди носителей гаплотипа -299A/A+-330GG генов TLR4 ASP299GLY, IL-2 T330G повышается риск развития кишечной инфекции, но данный гаплотип не оказывает влияния на продукцию молекул воспаления.

Ключевые слова: цитокины, иммуноглобулины, полиморфизм, гены, кишечная инфекция

Статья поступила: 27.04.2023
Статья принята: 16.04.2024
Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Епифанцева Н.В. Влияние комбинации полиморфных генов на риск развития кишечных инфекций, индукцию регуляторных и эффекторных пептидов. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 80-86. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.8

INFLUENCE OF A POLYMORPHIC GENES COMBINATION ON THE RISK OF DEVELOPING INTESTINAL INFECTIONS, INDUCTION OF REGULATORY AND EFFECTOR PEPTIDES

Epifantseva N.V.

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya V. Epifantseva,
e-mail: en1608@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The high incidence rate, the severity and the occurrence of complications determine the relevance of intestinal infections today. The individual's immune response, which is controlled by the polymorphism of inflammatory protein genes is significant in the development and course of the disease. This issue in relation to intestinal infections has been understudied and is of interest in researching the influence of gene polymorphism on the development of intestinal infections.

The aim. To establish the presence of an associative relationship between the set of IL-2 T330G and TLR-4 ASP299GLY polymorphic genes and the likelihood of developing an acute intestinal infection, as well as the role of a combination of genes in induction of inflammatory proteins.

Materials and methods. The study included 108 people with acute intestinal infection and 94 apparently healthy volunteers. To determine the concentration of cytokines, immunoglobulins, we used blood serum and Vector-Best (Koltsovo, Russian Federation) test systems. The polymorphism of the IL-2 T330G and TLR-4 ASP299GLY genes was determined by PCR using Litekh LLC (Moscow, Russian Federation) primers. Statistical analysis was carried out using the ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) principle and SAMPL (Statistical Analyses and Methods in Published Literature) recommendations by MS Excel 2010 (Microsoft Corp., USA) and Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA) software.

Results. When constructing the ROC curve, the area under the curve was within 0.77, sensitivity – 0.9, specificity – 0.5 (95% confidence interval: 0.7–0.84; $p < 0.001$). These results are at a good prognostic level with a high risk of the disease development. Comparing the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, immunoglobulins between the patients with -299A/A+-330GG haplotype of TLR4 ASP299GLY and IL-2 T330G genes and the carriers of only the dominant allele A of the TLR4 A/A299 genotype or only the minor allele G of IL-2 G/G330 we found no significant differences ($p \geq 0.05$).

Conclusion. Among carriers of the -299A/A+-330GG haplotype of the TLR4 ASP299GLY and IL-2 T330G genes, the risk of the intestinal infection development increases, but this haplotype does not affect the production of inflammatory molecules.

Key words: cytokines, immunoglobulins, polymorphism, genes, intestinal infection

Received: 27.04.2023
Accepted: 16.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Epifantseva N.V. Influence of a polymorphic genes combination on the risk of developing intestinal infections, induction of regulatory and effector peptides. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 80-86. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.8

Острые кишечные инфекции представляют большую группу заболеваний со сходным синдромокомплексом поражения желудочно-кишечного тракта и занимают второе место среди всех инфекционных заболеваний, регистрируясь как в развивающихся, так и в развитых странах [1]. При этом, несмотря на высокие диагностические и терапевтические возможности современной медицины, развитие острых и отсроченных осложнений и уровень летальности сохраняются на высоком уровне [2]. На течение заболевания влияют не только патогенные свойства микроорганизмов, но и иммунная вариабельность макроорганизма. Так, возможности врождённого и адаптивного иммунитета во многом зависят от генов, кодирующих экспрессию белков, участвующих в иммунном ответе, и это подтверждается рядом научных работ как отечественных, так и зарубежных авторов, в которых рассматриваются вопросы влияния полиморфных генов на риск возникновения заболевания, тяжесть течения, развития осложнений. Так, по данным Т.А. Криволуцкой и соавт. [3], среди больных ветряной оспой преобладали носители генотипа TG гена IL-2 *T330G*, в отличие от группы контроля, где преобладали носители генотипа -330GG; при этом наличие различных вариантов полиморфного гена не влияло на тяжесть и длительность течения заболевания. Е.Е. Байке и соавт. [4] отмечают ассоциацию генотипа *Asp/Asp* гена TLR-4 *ASP299GLY* с риском развития туберкулёза. Также в литературе имеются работы о наличии данных полиморфных генов при инфекционных заболеваниях, в том числе и при острых кишечных инфекциях, что позволило нам предположить значительную роль генов IL-2 *T330G* и TLR-4 *ASP299GLY* в развитии инфекционной патологии и послужило основанием для дальнейших работ, в которых была совершена попытка установить наличие или отсутствие аддиции комбинации данных генов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить наличие ассоциативной связи совокупности полиморфных генов IL-2 *T330G* и TLR-4 *ASP299GLY* и вероятности развития острой кишечной инфекции, а также роль комбинации генов в индукции белков воспаления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 108 человек (средний возраст $27,7 \pm 11,7$ года) с диагнозом «острая кишечная инфекция» (ОКИ) и 94 условно здоровых добровольца (средний возраст $23,3 \pm 1,4$ года). Все пациенты находились на стационарном лечении в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (г. Чита). Спектр ОКИ представлен кишечными инфекциями бактериальной этиологии (33 случая), в т. ч. 79,3 % – сальмонеллёзная инфекция, 6,9 % – шигеллёзы, 13,8 % – другие патогены (*Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*); вирусными диареями (29 случаев) и ОКИ неустановлен-

ной этиологии (46 случаев). Группа вирусных диарей представлена ротавирусной (24,1 %) и норовирусной (75,9 %) инфекциями. Бактериальная природа ОКИ установлена с использованием бактериологического метода (посев кала) и путём 2-кратного исследования сыворотки крови методом реакции непрямо́й (пассивной) гемагглютинации с определением титра антител (АТ) в первой сыворотке 1:200 или нарастания титра АТ в 4 раза в интервале 7–10 дней (1:320). Вирусные диареи были верифицированы путём исследования кала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с выделением РНК вируса. ОКИ неустановленной этиологии выставлены на основании характерного симптомокомплекса: острое начало, наличие лихорадочно-интоксикационного синдрома, признаки поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли, метеоризм), а также характерный эпидемиологический анамнез, подтверждающий фекально-оральный механизм инфицирования.

Критерии включения в исследуемые группы: возраст старше 15 лет; отсутствие другой острой патологии и/или перенесённых острых инфекционных и неинфекционных заболеваний более месяца назад; наличие хронических заболеваний вне периода обострения, вне стадии декомпенсации; отсутствие беременности, периода лактации.

Обследование проводилось в острый период заболевания, в момент нахождения в стационаре. Определение полиморфизма гена IL-2 *T330G*, TLR-4 *ASP299GLY* осуществлялось методом ПЦР с использованием праймеров ООО «Литех» (г. Санкт-Петербург). Комбинация данных праймеров при изучаемой патологии используется впервые. Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» с проведением реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Определение уровня провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в сыворотке крови осуществлялось с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

При статистической обработке полученных результатов за основу принимались принципы Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors) и рекомендации «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL, Statistical Analyses and Methods in the Published Literature) [5]. Полученные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона, критерия Фишера и отношения шансов (OR, odds ratio), позволяющего оценить статистическую значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую исследуемую группу, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [6]. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовались критерий V Крамера, интерпретация значений которого проведена согласно рекомендациям «Rea & Parker

Research» [7]. Статистическая обработка полученных данных концентрации молекул воспаления (цитокинов, иммуноглобулинов) осуществлялась при помощи электронных программ MS Excel 2010 (Microsoft Corp., США), Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) с определением статистической значимости различий при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$ с использованием критерия Манна – Уитни (U-тест).

Работа проводилась с соблюдением этических принципов, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (2013).

Проведение представленного исследования одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава Россия (протокол № 57 от 10.11.2013).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При анализе частоты носительства разных вариантов аллелей гена IL-2 *T330G* и гена TLR-4 *ASP299GLY* статистически значимо ($p < 0,05$) установлено, что среди больных ОКИ преобладали носители провокационных аллелей, а именно гипопродуктивного аллеля *G* гена IL-2 *T330G* и мажорного аллеля *Asp* гена TLR-4 *ASP299GLY*, локализованных в промоторной зоне генов, кодирующих экспрессию регуляторных и эффекторных пептидов иммунного ответа (табл. 1).

В исследуемой группе определена высокая вероятность взаимосвязи носительства минорного аллеля *G* ($OR = 2,78$ [95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,78–4,34]; $\chi^2 = 21,06$; $p < 0,05$) и гиперпродуктивного аллеля *ASP* ($OR = 5,97$ [95% ДИ: 3,19–11,16]; $\chi^2 = 36,81$; $p < 0,05$) с риском развития заболевания (табл. 1).

Учитывая, что полиморфные гены IL-2 *T330G* и TLR4 *ASP299GLY* имеют прямую взаимосвязь с риском развития различных инфекционных и неинфекционных заболеваний [8, 9], целью нашей работы являлось установить наличие влияния комбинации генетических полиморфизмов IL-2 *T330G* и TLR4 *ASP299GLY* на риск развития ОКИ и индукцию белков воспаления. Для определения зависимости риска развития острой кишечной инфекции от наличия гаплотипа -299A/A гена TLR4 *ASP299GLY* и -330GG гена IL-2 *T330G* использовался ROC (receiver operating characteristic) анализ с определением уровня чувствительности, специфичности и построением ROC-кривой (рис. 1). Данный метод анализа был выбран не случайно: построение графика позволяет отобразить долю объектов, несущих исследуемый признак, а площадь (AUC, area under curve), ограниченная ROC-кривой и осью, наглядно демонстрирует достоверность выбранного метода. В случае, если $AUC = 0,5$, можно говорить об ошибочности выбранного метода; показатели $AUC > 0,5$ показательно свидетельствуют о прямом или обратном влиянии исследуемого признака. На осях графика отображены чувствительность и специфичность. Чувствительность характеризует истинно положи-

ТАБЛИЦА 1
ХИ-КВАДРАТ, КРИТЕРИЙ ФИШЕРА, ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL-2 *T330G* И TLR4 *ASP299GLY* ($p \leq 0,05$)

TABLE 1
CHI-SQUARE, FISHER'S CRITERION, ODDS RATIO OF IL-2 *T330G* AND TLR4 *ASP299GLY* POLYMORPHIC GENES ($p \leq 0.05$)

Аллели и генотипы	Случаи (<i>n</i> = 108)		Контроли (<i>n</i> = 94)		Всего		χ^2	OR [95% ДИ]	F-критерий
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.			
IL-2 <i>T330G</i>									
Аллель <i>T</i>	125	57,87	149	79,25	274	67,82	21,06	2,78 [1,78–4,34]	0,000004
Аллель <i>G</i>	91	42,13	39	20,75	130	32,18			
Генотип <i>TT</i>	32	29,63	59	62,76	91	45,05			
Генотип <i>TG</i>	61	56,48	31	32,98	92	45,54			
Генотип <i>GG</i>	15	13,89	4	4,25	19	9,41			
TLR4 <i>ASP299GLY</i>									
Аллель <i>ASP</i>	202	93,52	133	70,74	335	82,92	36,81	5,97 [3,19–11,16]	0,000000
Аллель <i>GLY</i>	14	6,48	55	29,26	69	17,08			
Генотип <i>Asp/Asp</i>	94	87,04	45	47,87	139	68,81			
Генотип <i>Asp/Gly</i>	14	12,96	43	45,74	57	28,22			
Генотип <i>Gly/Gly</i>	0	0	6	6,38	6	2,97			

Примечание. 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; F-критерий – критерий Фишера.

тельные случаи, позволяя прогнозировать риск заболевания и предотвращать пропуск возможной патологии, что позволит своевременно разрабатывать и проводить в отношении них профилактические мероприятия. Специфичность характеризует истинно отрицательные случаи и ориентирована на выявление больных, которым требуется специфическое лечение [6]. В нашем случае прогнозирования риска развития острой кишечной инфекции наиболее информативной является чувствительность, хотя и специфичностью нельзя пренебрегать, так как она позволяет нам установить долю пациентов, которым требуется специфическая терапия с назначением антибактериальных и противовирусных препаратов.

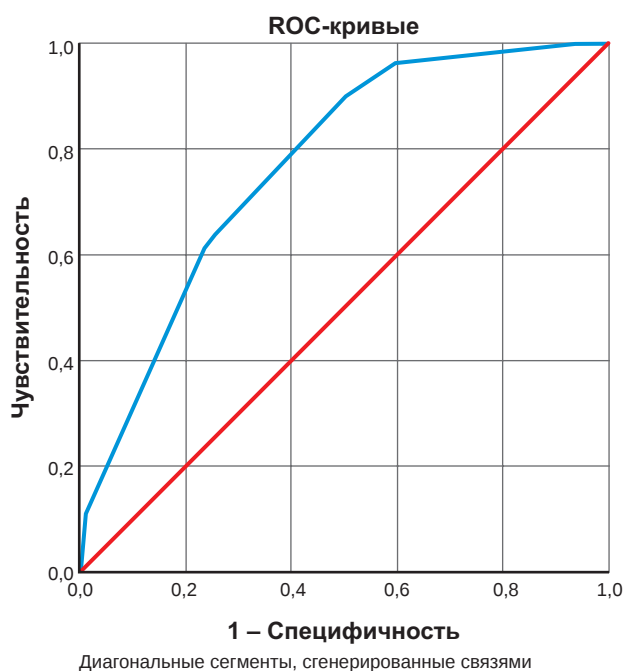


РИС. 1.

Площадь под ROC-кривой совместного взаимодействия TLR4 ASP299GLY и IL-2 T330G

FIG. 1.

Area under the ROC-curve of joint interaction of TLR4 ASP299GLY and IL-2 T330G

Таким образом, при построении ROC-кривой наглядно отражено, что площадь под ROC-кривой при комбинации -330G/GIL-2 + -299A/A TLR4 значительная и составляет 0,77 при чувствительности 0,9 и специфичности 0,5 (95% ДИ: 0,7–0,84; $p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о хорошем прогностическом уровне: значение AUC находится в пределах 0,77 (прогностическая сила значений AUC: 0,9–1,0 – отличная; 0,8–0,9 – очень хорошая; 0,7–0,8 – хорошая; 0,6–0,7 – средняя; 0,5–0,6 – неудовлетворительная) с высокой (0,9) вероятностью развития заболевания [10]. Таким образом, установлено однонаправленное потенцированное действие комбинации генетических вариантов -330G/GIL-2 и -299A/A TLR4, что определяет высо-

кий уровень риска возникновения заболевания в случае создания благоприятных условий. Следовательно, группа людей, обладающая именно таким набором полиморфных генов, наиболее подвержена ОКИ, и в отношении них требуется более настойчивая профилактическая работа. В научной литературе также имеются данные о генетической значимости сочетаний различных полиморфных генотипов. Например, сочетание гаплотипов по генам SCYA11 (eotaxin, rs3744508, G361A) и IL4R (interleukin 4 receptor, rs1805010, A398G) повышает риск развития ишемической болезни сердца [11]. В дальнейшем мы проанализировали уровень продукции молекул воспаления при гаплотипе -299A/A гена TLR4 ASP299GLY и -330GG гена IL-2 T330G в сравнении с носителями только одного полиморфного генотипа из представленных.

При исследовании уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-6, противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и иммуноглобулинов классов М, G, А, секреторного IgA в разных когортах пациентов с острой кишечной инфекцией в группе носителей доминантного аллеля А генотипа TLR4 A/A299, у обладателей минорного аллеля G IL-2 G330G и у больных с гаплотипом -299A/A + -330GG генов TLR4 ASP299GLY и IL-2 T330G не установлено статистически значимых различий в показателях ($p \geq 0,05$; табл. 2). Таким образом, комбинация полиморфных генов TLR4 A/A299 + IL-2 G/G330, оказывая значительное влияние на предрасположенность к возникновению ОКИ, не изменяет синтез молекул врожденного и адаптивного иммунитета ($\chi^2 = 3,29$; $df = 4$; $p \geq 0,05$).

ВЫВОДЫ

Комбинация генетического полиморфизма TLR4 ASP299ASP + IL-2 G330G повышает риск заболевания острой кишечной инфекцией, не оказывая влияния на синтез провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bruzzese E, Giannattasio A, Guarino A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. *F1000Res*. 2018; (7): 193. doi: 10.12688/f1000research.12328.1
2. Бондаренко А.Л., Утенкова Е.О., Жуйкова В.И., Красных А.Н., Любезнова О.Н. Особенности течения сальмонеллеза у лиц пожилого и старческого возраста. *Вятский медицин-*

ТАБЛИЦА 2
УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ ОКИ, НОСИТЕЛЕЙ
ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ

TABLE 2
THE LEVEL OF CYTOKINES AND IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS WITH ACUTE
INTESTINAL INFECTIONS, CARRIERS OF POLYMORPHIC GENES

Цитокины (пг/мл), иммуноглобулины (мг/мл)	Уточнённые ОКИ			Генотипы			Неуточнённые ОКИ			Референс
	TLR4 A/A (n = 28)	IL-2 G/G (n = 7)	TLR4 A/A + IL-2 G/G (n = 5)	TLR4 A/A (n = 27)	IL-2 G/G Ъ (n = 4)	TLR4 A/A + IL-2 G/G (n = 3)	TLR4 A/A (n = 39)	IL-2 G/G (n = 4)	TLR4 A/A + IL-2 G/G (n = 2)	
IL-2	13,47 [12,19–15]	13,55 [12,19–15]	13,95 [12,5–15] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	13,44 [12,19–15,31]	12,81 [11,95–14,3]	12,81 [11,95–14,3] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	13,44 [12,19–15]	13,28 [12,11–15]	15,16 [12,97–16,1] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	3,97–8,56
IL-6	3,82 [0–4,17]	2,71 [0–4,26]	2,55 [0–4,3] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	1,586 [0–4,66]	1,34 [0,05–5,15]	1,34 [0,05–5,15] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	1,43 [0–4,26]	1,34 [0,14–4,66]	1,61 [0,63–4,39] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	0–1,51
IL-10	6,90 [0–9,80]	7,04 [0–10,01]	6,84 [0,69–10,25] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	5,52 [0–11,25]	5,52 [0,35–11,25]	5,52 [0,35–11,25] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	5,52 [0–10,25]	4,83 [0–10,5]	6,21 [1,21–10,05] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	0–6,25
IgG	49,05 [33,77–61,23]	49,39 [33,93–61,69]	52,97 [38,12–63,72] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	45,51 [32,18–60,85]	44,18 [35,06–55,98]	44,18 [35,06–55,98] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	47,6 [33,56–61,69]	47,6 [33,34–60,34]	57,11 [32,02–65,8] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	12,78–22,17
IgM	4,91 [2,73–6,81]	4,96 [2,75–6,88]	5,32 [2,75–7,69] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	4,58 [2,73–6,68]	4,37 [2,83–5,3]	4,37 [2,83–5,3] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	4,62 [2,75–6,74]	4,68 [2,94–6,81]	6,00 [4,48–8,15] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	2,5–3,91
IgA	5,87 [3,02–8,07]	5,89 [3,08–8,30]	6,53 [2,98–9,45] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	5,11 [2,93–8,08]	4,11 [2,79–6,09]	4,11 [2,79–6,09] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	5,1 [3,08–8,62]	5,48 [3,56–7,95]	7,78 [4,61–9,69] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	1,67–2,76
sIgA	31,65 [22,26–34,14]	31,84 [22,38–34,39]	33,31 [21,1–43,3] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	26,22 [21,29–33,28]	26,22 [24,52–31,22]	26,22 [24,52–31,22] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	26,46 [22,56–34,39]	26,34 [22,56–30,98]	26,34 [22,55–30,61] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	2,41–3,58

Примечание. p – уровень статистической значимости; * – TLR4 ASP299A_{SP} + IL-2 G330G в сравнении с TLR4 ASP299A_{SP}; ** – уровень статистической значимости TLR4 ASP299A_{SP} + IL-2 G330G в сравнении с IL-2 G330G.

ский вестник. 2002; (2): 12-15. [Bondarenko AL, Utenkova EO, Zhuikova VI, Krasnykh AN, Lubeznova ON. Peculiar properties of salmonellosis in elderly patients. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2002; (2): 12-15. (In Russ.)].

3. Криволицкая Т.А., Макаров А.Б. Полиморфизм промотора IL-2 (T330G) у взрослых с ветряной оспой. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2022; 4(54): 69-74. [Krivolitskaya TA, Makarov AB. IL-2 (T330G) promoter polymorphism in adults with chickenpox. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2022; 4(54): 69-74. (In Russ.)]. doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-69-74

4. Байке Е.Е., Богодухова Е.С., Байке Д.Е. Полиморфизм TOLL-подобных рецепторов – TLR4 (ASP299GLY) и TLR6 (SER249PRO) у пациентов с туберкулезом легких. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023; 11(137). [Baik EE, Bogodukhova YS, Baik DY. Polymorphism of TOLL-like receptors – TLR4 (Asp299Gly) and TLR6 (Ser249Pro) in patients with lung tuberculosis. *International Research Journal*. 2023; 11(137). (In Russ.)]. doi: 10.23670/IRJ.2023.137.140

5. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and method in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016; 5(3): 31-36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4

6. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; (1): 151-163. [Mudrov VA. Factor analysis algorithms in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikalian Medical Journal*. 2020; (1): 151-163. (In Russ.)].

7. Rea L, Parker R. *Designing and conducting research*; 4th ed. San-Francisco: Jossey-Bass; 2014.

8. Зайцев Д.Н., Василенко П.В., Говорин А.В., Василенко Е.А., Филёв А.П., Мудров В.А., и др. Роль некоторых генетических полиморфизмов в развитии внезапной сердечной смерти в Забайкальском крае. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021; (2): 35-42. [Zajtcev DN, Vasilenko PV, Govorin AV, Vasilenko EA, Filev AP, Mudrov VA, et al. The role of certain genetic polymorphism in development of sudden cardiac death in the Trans-Baikal Territory. *Siberian Medical Review*. 2021; (2): 35-42. (In Russ.)]. doi: 10.20333/2500136-2021-2-35-42

9. Страмбовская Н.Н., Витковский Ю.А., Смоляков Ю.Н., Мартынов М.Ю., Говорин А.В. Ишемический инсульт – заболевание с высокой степенью генетической предрасположенности. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019; (1): 91-101. [Strambovskaya NN, Vitkovsky YuA, Smolyakov YuN, Martynov MYu, Govorin AV. Ischemic stroke is a disease with a high degree of genetic predisposition. *Transbaikalian Medical Journal*. 2019; (1): 91-101. (In Russ.)].

10. Бударова К.В., Шмаков А.Н., Сирота С.И. Возможности ROC-анализа в интенсивной терапии новорожденных. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19(6): 88-92. [Budarova KV, Shmakov AN, Sirota SI. Features of ROC-analysis in neonatal intensive care. *Health and Education in the 21st Century*. 2017; 19(6): 88-92. (In Russ.)].

11. Ассоциация аллельного полиморфизма генов с риском развития ишемической болезни сердца (обзоры зарубежных научно-медицинских публикаций). 2015. [Association of allelic gene polymorphism with the risk of developing coronary heart disease (reviews of foreign scientific and medical publications). 2015. (In Russ.)] URL: <https://www.gb40.ru/sites/default/files/ibs-genetika.pdf> [дата доступа: 04.04.2023].

Сведения об авторе

Епифанцева Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: en1608@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0859-1568>

Information about the author

Natalya V. Epifantseva – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the department of Infectious Diseases and Epidemiology, Chita State Medical Academy, e-mail: en1608@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0859-1568>