



УДК 575.174.015.3: 616-002.5: 616.36-002

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3

И.А. Гончарова,
Е.Ю. Брагина,
И.Ж. Жалсанова,
Н.П. Бабушкина,
Д.Е. Гомбоева

Эффект полиморфизма генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы

Научно-исследовательский институт медицинской генетики (НИИ медицинской генетики) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ), ул. Набережной реки Ушайки, д. 10, г. Томск, 634050, Российская Федерация
Автор для переписки: И.А. Гончарова (irina.goncharova@medgenetics.ru)

Аннотация

Актуальность: Контакт человека с патогенными микроорганизмами является необходимым, но недостаточным условием для развития болезни. Иммунный ответ на внедрение патогена в значительной степени контролируется генетическими факторами, исследование которых актуально в связи с высокой распространенностью инфекционных заболеваний, таких как туберкулез (ТБ) и вирусный гепатит С (ХВГС). **Цель исследования:** Изучить ассоциации полиморфных вариантов генов противoinфекционного иммунного ответа *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний разной этиологии. **Материалы и методы:** Генотипирование выполнено у пациентов с туберкулезом легких (n=304), вирусным гепатитом С (n=184) и относительно здоровых индивидов (n=255) путем реал-тайм ПЦР с помощью TaqMan-зондов и рестрикционного анализа. Оценку ассоциаций осуществляли с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. **Результаты:** Полиморфизм генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4256264) ассоциирован с развитием инфекционных заболеваний различной этиологии. Генотипы «АС» и «АА» гена *IL10* (rs1800872) являются «неблагоприятными» в отношении индукции иммунного ответа на воздействие микобактерии туберкулеза и вируса гепатита С. Частота встречаемости данных генотипов выше в группах больных (ХВГС – 43,1%, $p=0,033$; ТБ – 44,0% $p=0,013$) по сравнению с контролем (32,2%). Генотипы «АГ» и «GG» гена *CXCL10* (rs4256264) так же ассоциированы с изученными инфекционными заболеваниями и распространены с большей частотой в группах больных (ХВГС – 100%, $p=0,0079$; ТБ – 99,3%, $p=0,023$) по сравнению с контролем (96,2%). **Заключение:** Функционально значимые варианты в генах *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4256264) являются перспективными прогностическими маркерами недостаточности иммунного ответа при воздействии инфекционных агентов бактериальной и вирусной природы.

Ключевые слова: туберкулез; вирусный гепатит С; полиморфизм генов; *IL10*; *CXCL10*

Благодарности: Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 075-00603-19-00 (Феде-

ральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»).

Для цитирования: Гончарова ИА, Брагина ЕЮ, Жалсанова ИЖ, и др. Эффект полиморфизма генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):32-43. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3

**Irina A. Goncharova,
Elena Yu. Bragina,
Irina Z. Zhalsanova,
Nadezhda P. Babushkina,
Densema E. Gomboeva**

Effect of *IL10* (rs1800872) and *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) genes polymorphism in the development of viral and bacterial infectious diseases

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center,
10 Ushayki River Embankment St., Tomsk, 634050, Russia

Corresponding author: Irina A. Goncharova (irina.goncharova@medgenetics.ru)

Abstract

Background: Host-pathogenic interaction is a necessary but not sufficient precondition for the development of the disease. The immune response to the introduction of pathogen is largely controlled by genetic factors, whose study is relevant because infectious diseases, such as tuberculosis (TB) and chronic viral hepatitis C (HCV) are highly prevalent in the world. **The aim of the study:** To study the associations of polymorphic variants of the *IL10* (rs1800872) and *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) genes of the anti-infectious immune response in the development of infectious diseases of various etiologies. **Materials and methods:** Genotyping was performed in patients with pulmonary tuberculosis (n = 304), viral hepatitis C (n = 184) and relatively healthy individuals (n = 255) by real-time PCR using TaqMan probes and restriction analysis. The associations were evaluated using the χ^2 test or the Fisher's exact test. The significance threshold was set at $p < 0.05$. **Results:** The polymorphism of genes *IL10* (rs1800872) and *CXCL10* (rs4256264) is associated with infectious diseases of various etiologies. The “AC” and “AA” genotypes of the *IL10* gene (rs1800872) are “adverse” to the induction of the immune response to the effects of mycobacterium tuberculosis and the hepatitis C virus. The frequency of these genotypes is higher in patients (HCV – 43.1%, $p = 0.033$; TB – 44.0% $p = 0.013$) compared with the control (32.2%). The “AG” and “GG” genotypes of the *CXCL10* gene (rs4256264) are also associated with infectious diseases and are more common in the patients (HCV – 100%, $p = 0.0079$; TB – 99.3%, $p = 0.023$) compared with control (96.2%). **Conclusion:** Functionally significant polymorphisms in the *IL10* (rs1800872) and *CXCL10* (rs4256264) genes are promising prognostic markers of deficiency of the immune response to infection of bacterial and viral etiology.

Keywords: tuberculosis; viral hepatitis C; genes polymorphism; *IL10*; *CXCL10*

Acknowledgements: The work was carried out as part of the implementation of the State task of the Ministry of Science and Higher Education N 075-00603-19-00 (Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center).

For citation: Goncharova IA, Bragina EYu, Zhalsanova IZ, et al. Effect of *IL10* (rs1800872) and *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) genes polymorphism in the development of viral and bacterial infectious diseases. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(4):32-43. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3

Введение. Исследования последних нескольких десятков лет показали регулируемую роль цитокинов и хемокинов в иммунном ответе при различных патологических процессах. В зависимости от воздействующего этиологического фактора различается спектр и уровень синтезируемых сигнальных молекул. В частности, важную роль в развитии, течении и исходе бактериальных и вирусных инфекций играет IL10. При туберкулезе легких IL10 ограничивает развитие адекватного иммунного ответа на *M. tuberculosis*, способствуя повышению восприимчивости к инфекции и устойчивости к противотуберкулезной терапии [1]. Активная форма туберкулеза коррелирует с повышением уровня IL-10 в плевральной жидкости, бронхоальвеолярном лаваже и мокроте [2]. При вирусной инфекции, в том числе при вирусном гепатите С, IL-10 ослабляет продукцию цитокинов Th1, тем самым угнетая развитие противовирусного иммунного ответа [3]. Хемокины так же являются ранними медиаторами воспаления и определяют исход дальнейших реакций организма хозяина на внедрение патогена. При заболеваниях печени показано, что хемокины CXCL10, CXCL11 и CXCL12 являются маркерами воспаления и интенсивности фиброгенеза [4]. При туберкулезе уровень CXCL10 в плазме крови рассматривается как предиктор активной фазы инфекции [5].

Наблюдается высокая гетерогенность в продукции цитокинов и хемокинов у больных, что является одной из причин различий в течении, исходе заболевания и ответе на терапию. В качестве этиологического фактора данного явления рассматривается генетический статус человека, в частности, структурный полиморфизм генов, продукты которых участвуют в патогенезе заболевания. Полиморфные варианты могут использоваться в качестве марке-

ров для ранней диагностики, особенностей течения, прогнозирования исходов заболевания и ответа на терапию.

Цель исследования. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов *IL10* и *CXCL10* с туберкулезом и хроническим вирусным гепатитом С и оценка их регуляторного потенциала с помощью биологических баз данных.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены больные туберкулезом легких (ТБ) (304 человека, 197 мужчин и 107 женщин) среднего возраста $30,03 \pm 16,12$ лет и хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) (184 пациента (130 мужчин и 54 женщины) среднего возраста $40,2 \pm 13,9$ лет. Формирование выборки пациентов с туберкулезом легких производилось на базе структурных подразделений ОГБУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр». Диагноз туберкулеза легких устанавливался на основании общепринятых критериев. Выборка пациентов с ХВГС была сформирована на базе отделения гастроэнтерологии Областной клинической больницы г. Томска. Диагноз ХВГС был поставлен на основании наличия РНК вируса HCV в крови.

Контрольная группа сформирована относительно здоровыми лицами соответствующего пола и возраста без ХВГС и ТБ в анамнезе ($n=255$), из которых 60 мужчин и 194 женщины (средний возраст – $44,83 \pm 21,66$).

Все обследованные относятся к славянскому населению г. Томска и Томской области. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ медицинской генетики. Для всех участников получены информированные согласия.

В работе использованы образцы ДНК, экстрагированные стандартным методом фенол-хлороформной экстракции из образцов венозной крови. Подбор прайме-

ров осуществлен с помощью программы Primer3 v 0.4.0, доступной онлайн по адресу <http://frodo.wi.mit.edu/primer3/>. Процедура генотипирования для вариантов генов *CXCL10* проведена с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96 Touch (“BioRad Laboratories”, США). Для генотипирования полиморфизма гена *IL10* (rs1800872) использовали ПЦР-ПДРФ анализ как описано ранее [6].

Анализ различий качественных признаков и частот аллелей и генотипов в двух независимых группах выполняли при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью для таблиц сопряженности 2x2 и его расширения для таблиц большей размерности. При объединении генотипов различия между группами рассчитывали с помощью критерия χ^2 для таблиц сопряженности 2x2, а также использовали показатели отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом. Статистические гипотезы при сравнительном анализе данных проверяли на 5%-ном уровне значимости.

Регуляторный потенциал изученных SNP оценивали с помощью онлайн сервисов rSNPBase (<http://rsnp.psych.ac.cn/>) и HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>). Влияние полиморфизма на экспрессию генов (eQTL) оценивали с помощью данных проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>) и онлайн сервиса Blood eQTL (<https://genenetwork.nl/bloodeqtlbrowser/>).

Исследования выполнены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что распределение частот генотипов по всем изученным локусам во всех в группах больных туберкулезом, ХВГС и контрольной

группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. Полиморфные варианты генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4256264) показали ассоциации с туберкулезом и ХВГС (Таблица 1). Показано что, несмотря на различие этиологических факторов, приводящих к развитию ТБ и вирусного гепатита, ассоциации к данным патологиям показали одни и те же генотипы и аллели. Так, предрасполагающими к развитию обоих инфекционных заболеваний, являются аллель «А» варианта гена *IL10* (rs1800872) и генотипы, несущие данный аллель в гомо- и гетерозиготном состоянии. Протективным относительно развития ТБ и хронизации вирусного гепатита С является генотип «АА» гена *CXCL10* (rs4256264) (таблица). Полиморфный вариант rs4386624 гена *CXCL10* не показал ассоциаций с изученными патологиями.

Интерлейкин-10, как модулятор противовоспалительного иммунного ответа, играет существенную роль в поддержании баланса про- и противовоспалительных факторов, влияя на развитие, течение и исход многих заболеваний. В случае инфекционных заболеваний, таких как туберкулез и вирусный гепатит экспрессия IL10 приводит к прямо противоположным эффектам. С одной стороны, IL10 подавляет воспалительный ответ, тем самым ограничивая повреждение тканей, с другой – сверхэкспрессия IL10 может иметь негативное влияние на способность контролировать инфекцию [7]. Так, было показано, что при вирусных гепатитах IL10 влияет на восприимчивость к инфекции, спонтанный клиренс и вызванную лечением эрадикацию вируса, обладает антифиброзными свойствами и играет роль в прогрессировании заболеваний печени [8].

Уровни IL-10 сильно различаются между людьми, возможно из-за наличия полиморфных вариантов в нуклеотидной последовательности гена *IL-10*, которые связаны с дифференциальной экспрессией соответствующего цитокина. Полиморфизм гена *IL10* ассоциирован с развитием многих, связанных с нарушением иммуни-

тета болезней (сахарный диабет, рассеянный склероз, бронхиальная астма, туберкулез, острый и хронический гепатит и т.д.), что подтверждает основную идею о

том, что геномная регуляция экспрессии IL10 является основой успеха воспалительных реакций.

Таблица

Ассоциации генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4386624, rs4256264) туберкулезом и ХВГС

Table

Associations of the *IL10* (rs1800872) and *CXCL10* (rs4386624, rs4256264) genes with tuberculosis and HCV

Ген (ID SNP)	Генотип	ХВГС N(%)	Туберку-лез N(%)	Контроль N(%)	*p; OR (95% CI)	**p; OR (95% CI)
<i>IL10</i> rs1800872	CC	103(56,9)	131(56,0)	147(67,8)	0,020	0,025
	AC	63(34,8)	88(37,6)	63(29,0)		
	AA	15(8,3)	15(6,4)	7(3,2)		
	C	269(74,3)	350(74,8)	357(82,3)	0,008; 0,62 (0,44-0,89)	0,008; 0,64 (0,46-0,89)
	A	93(25,7)	118(25,2)	77(17,7)	0,008; 1,60 (1,12-2,29)	0,008; 1,56 (1,12-2,19)
	CC	103(56,9)	131(56,0)	147(67,8)	0,033; 0,63 (0,41-0,97)	0,013; 0,61 (0,40-0,91)
	AC+AA	78(43,1)	103(44,0)	70(32,2)	0,033; 1,59 (1,03-2,45)	0,013; 1,65 (1,10-2,47)
<i>CXCL10</i> rs4386624	CC	56(29,2)	79(28,8)	82(37,3)	0,120	0,189
	CG	106(55,2)	134(48,9)	102(45,1)		
	GG	30(15,6)	61(22,3)	42(18,6)		
	C	218(56,8)	292(53,3)	266(58,8)	0,591	0,089
	G	166(43,2)	256(46,7)	186(41,2)		
<i>CXCL10</i> rs4256264	GG	144(77,4)	202(74,0)	155(74,5)	0,023	0,045
	AG	42(22,6)	69(25,3)	45(21,6)		
	AA	0	2(0,7)	8(3,8)		
	G	330(88,7)	473(86,6)	355(85,3)	0,194	0,631
	A	42(11,3)	73(13,4)	61(14,7)		
	GG+AG	186 (100)	271(99,3)	200(96,2)	0,0079	0,023 4,60 (1,11-19,08)
	AA	0	2(0,7)	8(3,8)		0,023 0,22 (0,05-0,90)

Примечание: *p – уровень значимости, полученный при сравнении группы больных ХВГС с контролем; **p – уровень значимости, полученный при сравнении группы больных туберкулезом с контролем.

Note: *p – value for comparisons of HCV patients versus control; ** p – value for comparisons of tuberculosis patients versus control.

Селективное давление на выбор аллелей гена *IL10* со стороны различных па-

тогенов в процессе эволюции позволило сформировать разные структуры гаплоти-

пических блоков, которые в значительной степени влияют на уровень продукции этого цитокина [9]. Изученная в данном исследовании однонуклеотидная замена G>A *IL10* (rs1800872) располагается в промоторном регионе гена [<http://www.ensembl.org/>] и входит в состав гаплотипа (-1082G/A (rs1800896), -819C/T (rs1800871), -592C/A (rs1800872)), ассоциированного с широким спектром заболеваний, включая инфекционные, аутоиммунные и некоторые виды рака [10, 11]. Информация о том, какой именно аллель/генотип rs1800872 гена *IL10* влияет на восприимчивость к туберкулезу и ХВГС, противоречива. Так, мета-анализ исследований связи вышеописанных трех промоторных полиморфных вариантов с туберкулезом показал наличие феномена этностпецифической генетической подверженности к заболеванию. Было показано, что rs1800896 ассоциирован с ТБ у европеоидов и не связан с заболеванием в популяциях Азии и Африки [12, 13]. Варианты rs1800871 и rs1800872 напротив ассоциированы с ТБ только в азиатских популяциях [12]. Тем не менее, результаты настоящего исследования показали ассоциацию аллеля «А» и генотипов «АС» и «АА» rs1800872 с ТБ у европеоидов Сибирского региона, что согласуется с ранее опубликованными данными, полученными на выборке меньшего размера [6].

Мета-анализ исследований связи полиморфизма гена *IL10* с вирусными гепатитами, проведенный в 2010 году, показал, что генотип «GG» rs1800896 ассоциирован с HCV-инфекцией, тогда как остальные два промоторных SNP – rs1800871 и rs1800872 не вносят вклад в хронизацию вирусного гепатита С [14]. Позднее было показано, что генотип «GG» rs1800896 напротив характеризуется протективным эффектом против HCV, и способствует спонтанному клиренсу инфекции и положительному ответу на терапию у больных в Венгрии [15]. В Индии rs1800871 и rs1800872 ассоциированы с острыми и хроническими гепатитами В и С. Интересным является тот факт, что лица с геноти-

пом «АА» rs1800872 имеют меньшую восприимчивость к острым гепатитам, хронизации HCV и HBV инфекции и развитию тяжелого фиброза печени [16-19]. В Бразилии не было выявлено ассоциаций промоторных полиморфизмов гена *IL10* с HCV инфекцией [20]. Результаты настоящего исследования не согласуются с данными, полученными в Индии, и показывают, что с HCV-инфекцией ассоциирован аллель «А» rs1800872 и генотипы, несущие данный аллель в гомо и гетерозиготном состоянии. Результаты настоящего исследования показали, что аллель «А» rs1800872 является неблагоприятным в отношении развития как ХВГС так и ТБ.

Хемокины наряду с цитокинами играют важную роль во многих патофизиологических процессах, при инфекционных, аутоиммунных и других заболеваниях. Уровень хемокинов CXCL10, CXCL11 и CXCL12 в сыворотке крови может различаться в зависимости от выраженности ответа на инфекцию [4]. Повышение уровня CXCL10 в крови наблюдается при многих заболеваниях, включая аутоиммунные, онкологические, инфекционные, в том числе вирусные гепатиты и туберкулез [21, 22]. Уровень CXCL10 в крови отражает экспрессионную активность интерферон-стимулированных генов, что напрямую связано с активностью фибротических процессов в печени и вирусологическим ответом на противовирусную терапию [23].

Ген *CXCL10* кодирует хемокин 10 с С-Х-С мотивом, также известный как интерферон гамма-индуцированный белок 10, который связывается с рецептором CXCR3 на активированных Т-лимфоцитах, клетках естественных киллеров, макрофагах и других типах клеток. Структурный полиморфизм гена *CXCL10* гена может быть одним из факторов, определяющих предрасположенность к инфекционным заболеваниям. Так, полиморфные варианты rs1439490 и rs1440802 гена *CXCL10* влияют на восприимчивость к вирусным гепатитам В и С, хронизацию и скорость прогрессирования инфекции в Китае [24].

Полиморфные варианты гена *CXCL10* (rs4386624 и rs4256246), изученные в настоящем исследовании, ранее рассматривались только на предмет ассоциаций с ТБ у китайцев, но не показали ассоциаций с заболеванием [25].

Анализ онлайн сервисов rSNPBase, HaploReg(v4.1) GTEXPoortal, и Blood eQTL, проведенный в настоящем исследовании, показал, что изученные полиморфные варианты являются регуляторными SNP (rSNP), изменяющими аффинность связывания транскрипционных факторов, и cis-eQTL локусами, участвующими в регуляции уровня экспрессии различных генов. Например, полиморфный вариант rs1800872 гена *IL10* располагается в регионе активных хроматиновых доменов, которые формируются посредством эпигенетической модификации (метилованные – H3K4me3 и ацетилованные H3K9ac) гистонов, и являются «метками» активных промоторов в клетках крови. Наличие аллеля «А», показавшего ассоциации с ТБ и ХВГС в настоящем исследовании, приводит к увеличению эффективности связывания ДНК с транскрипционным фактором Т3R и уменьшению уровня экспрессии гена *IL10*.

Варианты rs4386624 и rs4256246 гена *CXCL10* так же являются регуляторными и влияют на связывание эпигенетически модифицированных гистонов в регионах расположения активных промоторов и энхансеров в мононуклеарах. Аллель «С» rs4386624 увеличивает эффективность связывания транскрипционного фактора HMG1Y, а аллель «А» rs4256246 снижает эффективность связывания транскрипционного фактора Pou3f1. Кроме этого, генотип «АА» данного локуса, который, по результатам настоящего исследования, является протективным относительно развития ТБ и ХВГС, связан с изменением уровня экспрессии разных генов в различных тка-

нях, а именно: – повышением уровня экспрессии гена нуклеопорина 54 (*NUP54*) в тканях легких и печени; – повышением уровня экспрессии гена АДР-рибозилтрансферазы 3 (*ART3*) в гипофизе и понижением уровня экспрессии этого гена в поджелудочной железе; – повышением уровня экспрессии гена *CXCL11* в поджелудочной железе (рисунок).

Регуляция экспрессии гена *CXCL11* так же связана с хемокиновым ответом организма на внедрение патогена и участие данного белка в патогенезе ТБ, ХВГС и других инфекционных заболеваний достаточно логично. На модельных объектах было показано, что при инфицировании макрофагов внутриклеточным патогеном *Mycobacterium marinum* наблюдается сверхэкспрессия гена *sxcl11aa*, который является гомологом гена *CXCL11* человека, что приводит к активации врожденного иммунного ответа [26]. При ХВГС уровни *CXCL10*, *CXCL11* и *CXCL12* повышаются по мере прогрессирования фиброза печени и данные хемокины предложено использовать в качестве биомаркеров интенсивности фибротических процессов [4].

Связь генов *NUP54* и *ART3* с изученными заболеваниями остается до настоящего времени не изученной. Результаты некоторых исследований говорят о возможной связи данных белков с заболеваниями. Так, показано, что ядерный поровый комплекс, к которому относится нуклеопорин 54, является важной детерминантой в поддержании целостности генома и чувствительности к агентам, вызывающим разрывы ДНК [27]. Экспериментальные исследования показали, что при заражении гриппом полимеразы вируса связывается с различными белками клетки хозяина, в числе которых находится нуклеопорин 54, понижение уровня экспрессии которого приводит к снижению репликации вируса [28].

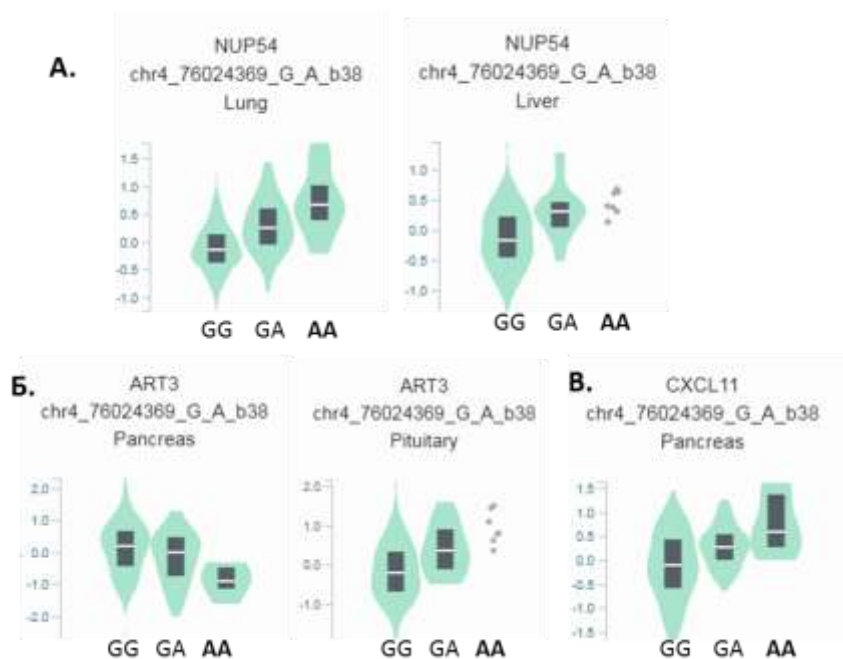


Рис. Связь полиморфизма гена *CXCL10* (rs4256246) с экспрессией генов: (А) – *NUP54* в тканях легких и печени; (Б) – *ART* в тканях поджелудочной железы и гипофиза; (В) – *CXCL11* в ткани поджелудочной железы. Данные получены из портала проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx, <http://www.gtexportal.org/>) и представлены в виде нормализованных значений уровня экспрессии (методы оценки и нормализации уровня экспрессии генов описаны в разделе «Документация» на сайте портала).

Fig. Relationship between the *CXCL10* gene polymorphism (rs4256246) and gene expression: (A) – *NUP54* in lung and liver tissues; (B) – *ART* in pancreas and pituitary gland; (B) – *CXCL11* in pancreatic tissue. The data were obtained from the Genotype-Tissue Expression project (GTEx, <http://www.gtexportal.org/>) and presented as normalized values of the expression level (methods for genes expression analysis are described in the "Documentation" of the website).

Биологическая функция ADP-рибозил-трансферазы 3, кодируемой геном *ART3* в развитии инфекционных заболеваний пока остается непонятной, но известно, что члены семейства рибозил-трансфераз *ART1*, *ART3* и *ART4* обладают способностью реагировать на стимуляцию моноцитов компонентами клеточной стенки бактерий и могут играть решающую роль во врожденном иммунном ответе [29, 30].

Заключение. Результаты настоящего исследования показали, что полиморфные варианты генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4256246) ассоциированы с развитием как бактериальной (туберкулез), так и вирусной (ХВГС) инфекций. Причем, с обоими инфекционными заболеваниями, независимо от природы возбудителя, ассоциированы одни и те же аллели и

генотипы. Так, «неблагоприятным» относительно развития ТБ и ХВГС является аллель «А» и генотипы «АС» и «АА», связанные с пониженной экспрессией гена. Полученные данные не согласуются с предположением, о том, что пациенты с ХВГС, которые вырабатывают высокие уровни ИЛ-10, имеют меньшую способность контроля инфекции, а у пациентов с низкой секрецией ИЛ-10 наблюдается лучшая способность устранять инфекцию [3]. «Неблагоприятным» относительно развития ТБ и ХВГС являются генотипы «GG» и «AG» гена *CXCL10* (rs4256246), которые связаны с пониженной экспрессией хемокина *CXCL11* и нуклеопорина 54, а так же разнонаправленной экспрессией гена рибозил-трансферазы *ART3* в разных тканях. Поскольку rs4256246 влияет на изменение уровня экспрессии генов

различных функциональных классов, кроме хемокинов, возможно их участие в патогенезе вирусных и бактериальных инфекций, что требует дальнейшего изучения. На основании полученных результатов можно предположить, что функционально значимые варианты в генах *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4256264) являются перспективными прогностическими маркерами недостаточности иммунного ответа при воздействии инфекционных агентов бактериальной и вирусной природы.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Мезенцева В.А., Стаханов М.В., Захарова М.В. Цитокины как маркеры развития инфильтративного туберкулеза легких // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1. N. 4. С. 367-372.
2. T Cell-Derived *IL-10* Impairs Host Resistance to Mycobacterium tuberculosis Infection / L. Moreira-Teixeira [et al.] // J. Immunol. 2017. Vol. 199(2). P. 613-623. DOI: 10.4049/jimmunol.1601340
3. Genetic variants in *IL-6* and *IL-10* genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma in HCV infected patients / I. Sghaier [et al.] // Cytokine. 2017. N. 89. P. 62-67. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.10.004
4. Circulating levels of *CXCL11* and *CXCL12* are biomarkers of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C infection / A. Chalin [et al.] // Cytokine. 2019. N. 117. P. 72-78. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.006
5. Bhattacharyya C., Majumder P.P., Pandit B. *CXCL10* is overexpressed in active tuberculosis patients compared to M. tuberculosis-exposed household contacts // Tuberculosis (Edinb). 2018. N. 109. P. 8-16. DOI: 10.1016/j.tube.2018.01.005
6. Анализ генов цитокиновой сети в развитии "обратной" коморбидности для бронхиальной астмы и туберкулеза / Е.Ю. Брагина [и др.] // Медицинская генетика. 2017. Т. 16. N 1. С. 20-24.
7. Hedrich C.M., Bream J.H. Cell type-specific regulation of *IL-10* expression in inflammation and disease // Immunol Res. 2010. Vol. 47(1-3). P. 185-206. DOI: 10.1007/s12026-009-8150-5
8. Swiątek B.J. Is interleukin-10 gene polymorphism a predictive marker in HCV infection? // Cytokine Growth Factor Rev. 2012. Vol. 23(1-2). P. 47-59. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2012.01.005
9. A hallmark of balancing selection is present at the promoter region of interleukin 10 / J.N. Wilson [et al.] // Genes Immun. 2006. Vol. 7(8). P. 680-3. DOI: 10.1038/sj.gene.6364336
10. Interleukin 10 (IL-10) influences auto-immune response in primary Sjögren's syndrome and is linked to *IL-10* gene polymorphism / J.M. Anaya [et al.] // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29(9). P. 1874-6.
11. *IL10* gene polymorphisms are associated with asthma phenotypes in children / H. Lyon [et al.] // Genet Epidemiol. 2004. Vol. 26(2). P. 155-65. DOI: <https://doi.org/10.1002/gepi.10298>
12. *IL-10* Polymorphisms and Tuberculosis Susceptibility: An Updated Meta-Analysis / Z. Ke [et al.] // Yonsei Med J. 2015. Vol. 56(5). P. 1274-1287. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.5.1274>
13. *IL-10* -1082 A>G (rs1800896) polymorphism confers susceptibility to pulmonary tuberculosis in Caucasians but not in Asians and Africans: a meta-analysis / M.Y. Areeshi [et al.] // Bioscience Reports. 2017. N. 37. P. BSR20170240. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20170240>
14. Interleukin-10 gene polymorphisms in association with susceptibility to chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis study / L.Z. Zhang [et al.] // Arch Virol. 2010. Vol. 155(11). P. 1839-42. DOI: 10.1007/s00705-010-0757-2
15. *IL28B* and *IL10R* -1087 polymorphisms are protective for chronic genotype 1 HCV infection and predictors of response to interferon-based therapy in an East-Central European cohort / A. Pár [et al.] // BMC Res Notes. 2014. N 8. P. 7-12. DOI: 10.1186/1756-0500-7-12
16. Effect of interleukin-10 gene promoter polymorphisms -1082 G/A and -592 C/A on response to therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C virus infection / H.M. El-Karaksy [et al.] // Hum Immunol. 2016 Vol. 77(12). P. 1248-1253. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.09.005
17. Noureldin AK5 Interleukin-10 and Interferon Gamma Gene Polymorphisms and Hepatitis C Virus-Related Liver Cirrhosis Risk / A. Sheneef [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. 2017. Vol. 37(4) P. 175-180. DOI: 10.1089/jir.2016.0106
18. A study of association between regulatory polymorphism in the *IL-10* gene promoter re-

gion and acute viral hepatitis, and acute liver failure / G. Maurya [et al.] // Indian J. Gastroenterol. 2018. Vol. 37(4). P. 293-298. DOI: 10.1007/s12664-018-0858-5

19. Association between *IL-10* gene promoter polymorphism and hepatitis B viral infection in an Egyptian population / R.M. Talaat [et al.] // Biochem Genet. 2014. Vol. 52(9-10). P. 387-402. DOI: 10.1007/s10528-014-9655-8

20. Interleukin-10 promoter gene polymorphisms are associated with the first major depressive episode in chronic hepatitis C patients / L.R.D. Cunha [et al.] // Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019. Vol. 43(4). P. 417-426. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.11.015

21. Interplay of *DDP4* and *IP-10* as a Potential Mechanism for Cell Recruitment to Tuberculosis Lesions / T. Blauenfeldt [et al.] // Front Immunol. 2018. N 9. P. 1456. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01456

22. Immunomodulation of *CXCL10* Secretion by Hepatitis C Virus: Could *CXCL10* Be a Prognostic Marker of Chronic Hepatitis C? / S.M. Ferrari [et al.] // J. Immunol Res. 2019. N 2019. P. 5878960. DOI: 10.1155/2019/5878960

23. Interferon- γ -inducible protein-10 in chronic hepatitis C: Correlations with insulin resistance, histological features & sustained virological response / D. Crisan [et al.] // Indian J. Med Res. 2017. Vol. 145(4). P. 543-550. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1410_14

24. Regulatory polymorphism of *CXCL10* rs1439490 in seronegative occult hepatitis C virus infection / X. Wang [et al.] // World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24(20). P. 2191-2202. DOI: 10.3748/wjg.v24.i20.2191

25. Genetic association between a chemokine gene *CXCL-10* (*IP-10*, interferon gamma inducible protein 10) and susceptibility to tuberculosis / N.L. Tang [et al.] // Clin Chim Acta. 2009. Vol. 406(1-2). P. 98-102. DOI: 10.1016/j.cca.2009.06.006

26. RNAseq Profiling of Leukocyte Populations in Zebrafish Larvae Reveals a *cxcl11* Chemokine Gene as a Marker of Macrophage Polarization During Mycobacterial Infection / J. Rougeot [et al.] // Front Immunol. 2019. N 10. P. 832. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00832

27. Nucleoporin 54 contributes to homologous recombination repair and post-replicative DNA Integrity / G. Rodriguez-Berriguete [et al.] // Nucleic Acids Research. 2018. Vol. 46(15). P. 7731-7746. DOI: 10.1093/nar/gky569

28. Generation and comprehensive analysis of an influenza virus polymerase cellular interaction network / L. Tafforeau [et al.] // J. Virol. 2011. Vol. 85(24). P. 13010-8. DOI: 10.1128/JVI.02651-10

29. Mono-ADP-ribosyltransferases in human monocytes: regulation by lipopolysaccharide / A. Grahner [et al.] // Biochem J. 2002. Vol. 362(Pt 3). P. 717-23. DOI: 10.1042/0264-6021:3620717

30. Expression and selective up-regulation of toxin-related mono ADP-ribosyltransferases by pathogen-associated molecular patterns in alveolar epithelial cells / E. Balducci [et al.] // FEBS Lett. 2007. Vol. 581(22). P. 4199-204. DOI: https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.07.061

References

1. Mezentseva VA, Stakhanov MV, Zakharova MV. [Cytokines as markers of the development of infiltrative pulmonary tuberculosis]. *Inktsiya i immunitet* 2011;1(4):367-372. Russian.

2. Moreira-Teixeira L, Redford PS, Stavropoulos E, et al. T Cell-Derived *IL-10* Impairs Host Resistance to Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Immunol*. 2017;199(2):613-623. DOI: 10.4049/jimmunol.1601340

3. Sghaier I, Mouelhi L, Rabia NA, et al. Genetic variants in *IL-6* and *IL-10* genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma in HCV infected patients. *Cytokine*. 2017;89:62-67. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.10.004

4. Chalin A, Lefevre B, Devisme C, et al. Circulating levels of *CXCL11* and *CXCL12* are biomarkers of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Cytokine*. 2019;117:72-78. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.006

5. Bhattacharyya C, Majumder PP, Pandit B. *CXCL10* is overexpressed in active tuberculosis patients compared to M. tuberculosis-exposed household contacts. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018;109:8-16. DOI: 10.1016/j.tube.2018.01.005

6. Bragina EY, Freidin MB, Babushkina NP, et al. Analysis of cytokine network's genes in the development of «inverse» comorbidity between asthma and tuberculosis. *Medicinskaya Genetika*. 2017;16(1):20-24. Russian.

7. Hedrich CM, Bream JH. Cell type-specific regulation of *IL-10* expression in inflammation and disease. *Immunol Res*. 2010;47(1-3):185-206. DOI: 10.1007/s12026-009-8150-5

8. Swiątek BJ. Is interleukin-10 gene polymorphism a predictive marker in HCV infection?

Cytokine Growth Factor Rev. 2012;23(1-2):47-59. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2012.01.005

9. Wilson JN, Rockett K, Keating B, et al. A hallmark of balancing selection is present at the promoter region of interleukin 10. *Genes Immun.* 2006;7(8):680-3. DOI: 10.1038/sj.gene.6364336

10. Anaya JM, Correa PA, Herrera M, et al. Interleukin 10 (IL-10) influences autoimmune response in primary Sjögren's syndrome and is linked to *IL-10* gene polymorphism. *J Rheumatol.* 2002;29(9):1874-6.

11. Lyon H, Lange C, Lake S, et al. *IL10* gene polymorphisms are associated with asthma phenotypes in children. *Genet Epidemiol.* 2004;26(2):155-65. DOI: <https://doi.org/10.1002/gepi.10298>

12. Ke Z, Yuan L, Ma J, et al. *IL-10* Polymorphisms and Tuberculosis Susceptibility: An Updated Meta-Analysis. *Yonsei Med J.* 2015;56(5):1274-1287. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.5.1274>

13. Areeshi MY, Mandal RK, Dar SA, et al. *IL-10* -1082 A>G (rs1800896) polymorphism confers susceptibility to pulmonary tuberculosis in Caucasians but not in Asians and Africans: a meta-analysis. *Bioscience Reports.* 2017;37(5) BSR20170240 DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20170240>

14. Zhang LZ, Zhang TC, Pan FM, et al. Interleukin-10 gene polymorphisms in association with susceptibility to chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis study. *Arch Virol.* 2010 Nov;155(11):1839-42. DOI: 10.1007/s00705-010-0757-2

15. Pár A, Pár G, Tornai I, et al. *IL28B* and *IL10R* -1087 polymorphisms are protective for chronic genotype 1 HCV infection and predictors of response to interferon-based therapy in an East-Central European cohort. *BMC Res Notes.* 2014;7:12. DOI: 10.1186/1756-0500-7-12

16. El-Karaksy HM, Sharaf SA, Mandour IA, et al. Effect of interleukin-10 gene promoter polymorphisms -1082 G/A and -592 C/A on response to therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C virus infection. *Hum Immunol.* 2016;77(12):1248-1253. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.09.005

17. Sheneef A, Esmat MM, Mohammad AN, et al. Nouredin AK5 Interleukin-10 and Interferon Gamma Gene Polymorphisms and Hepatitis C Virus-Related Liver Cirrhosis Risk. *J Interferon Cytokine Res.* 2017;37(4):175-180. DOI: 10.1089/jir.2016.0106

18. Maurya G, Hazam RK, Ruttala R, et al. A study of association between regulatory polymorphism in the *IL-10* gene promoter region and acute viral hepatitis, and acute liver failure. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(4):293-298. DOI: 10.1007/s12664-018-0858-5

19. Talaat RM, Dondeti MF, El-Shenawy SZ, et al. Association between *IL-10* gene promoter polymorphism and hepatitis B viral infection in an Egyptian population. *Biochem Genet.* 2014;52(9-10):387-402. DOI: 10.1007/s10528-014-9655-8

20. Cunha LRD, Vieira DA, Giampietro YG, et al. Interleukin-10 promoter gene polymorphisms are associated with the first major depressive episode in chronic hepatitis C patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(4):417-426. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.11.015

21. Blauenfeldt T, Petrone L, Del Nonno F, et al. Interplay of *DDP4* and *IP-10* as a Potential Mechanism for Cell Recruitment to Tuberculosis Lesions. *Front Immunol.* 2018;9:1456. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01456>

22. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, et al. Immunomodulation of *CXCL10* Secretion by Hepatitis C Virus: Could *CXCL10* Be a Prognostic Marker of Chronic Hepatitis C? *J Immunol Res.* 2019;2019:5878960. DOI: 10.1155/2019/5878960

23. Crisan D, Grigorescu MD, Radu C, et al. Interferon- γ -inducible protein-10 in chronic hepatitis C: Correlations with insulin resistance, histological features & sustained virological response. *Indian J Med Res.* 2017;145(4):543-550. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1410_14

24. Wang X, Wang S, Liu ZH, et al. Regulatory polymorphism of *CXCL10* rs1439490 in seronegative occult hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2018;24(20):2191-2202. DOI: 10.3748/wjg.v24.i20.2191

25. Tang NL, Fan HP, Chang KC et al. Genetic association between a chemokine gene *CXCL-10* (*IP-10*, interferon gamma inducible protein 10) and susceptibility to tuberculosis. *Clin Chim Acta.* 2009;406(1-2):98-102. DOI: 10.1016/j.cca.2009.06.006

26. Rougeot J, Torraca V, Zakrzewska A, et al. RNAseq Profiling of Leukocyte Populations in Zebrafish Larvae Reveals a *cxcl11* Chemokine Gene as a Marker of Macrophage Polarization During Mycobacterial Infection. *Front Immunol.* 2019;10:832. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00832

27. Rodriguez-Berriguete G, Granata G, Puliyadi R, et al. Nucleoporin 54 contributes to

homologous recombination repair and post-replicative DNA Integrity. *Nucleic Acids Research*, 2018;46(15):7731-7746. DOI: 10.1093/nar/gky569

28. Tafforeau L, Chantier T, Pradezynski F, et al. Generation and comprehensive analysis of an influenza virus polymerase cellular interaction network. *J Virol*. 2011;85(24):13010-8. DOI: 10.1128/JVI.02651-10

29. Grahnert A, Friedrich M, Pfister M, et al. Mono-ADP-ribosyltransferases in human monocytes: regulation by lipopolysaccharide. *Biochem J*. 2002;362(Pt 3):717-23. DOI: 10.1042/0264-6021:3620717

30. Balducci E, Micossi LG, Soldaini E, et al. Expression and selective up-regulation of toxin-related mono ADP-ribosyltransferases by pathogen-associated molecular patterns in alveolar epithelial cells. *FEBS Lett*. 2007;581(22):4199-204. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.07.061>

Информация об авторах

Ирина Александровна Гончарова, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, E-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-9527-7015.

Елена Юрьевна Брагина, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, E-mail: elena.bragina@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-1103-3073.

Ирина Жаргаловна Жалсанова, младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, E-mail: irina.zhalsanova@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0001-6848-7749.

Надежда Петровна Бабушкина, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, E-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru ORCID: 0000-0001-6133-8986.

Дэнсема Евгеньевна Гомбоева, аспирант третьего года обучения по направлению подготовки 30.06.01. Фундаментальная медицина, специальность 03.02.07 Генетика, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, E-mail: gombueva.densema@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-7882-2093.

Information about the authors

Irina A. Goncharova, Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Population Genetics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center, E-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-9527-7015.

Elena Yu. Bragina, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Population Genetics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center, E-mail: elena.bragina@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-1103-3073.

Irina Z. Zhalsanova, Junior Researcher of the Orphan Disease Genomics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center, E-mail: irina.zhalsanova@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0001-6848-7749.

Nadezda P. Babushkina, Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Population Genetics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center, E-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0001-6133-8986.

Densema E. Gombueva, 3st-year Post-graduate Student of the Direction 30.06.01. Fundamental Medicine, Specialty 03.02.07 Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center, E-mail: gombueva.densema@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-7882-2093.

Статья поступила в редакцию 8 июля 2019 г.
Receipt date 2019 July 8.

Статья принята к публикации 27 сентября 2019 г.
Accepted for publication 2019 September 27.