

8. Ideas about health and health savings among student youth / V.I. Filonenko [and others] // Socis. Sociological research. 2018.;(7):152-157.
9. Kalachikova, ON Models of reproductive behavior of the population (based on materials from the Vologda region) / ON. Kalachikova, A.V. Korolenko // Population. 2018.;21(4): 109 - 119.
10. Barsukova, T.I. Social health of female students as a category of women of early reproductive age / T.I. Barsukova, D.D., Bayramkulova // Power. 2019.;27(4): 196-202.
11. Zayats, O. V. Hygienic aspects of the state of reproductive health of female students of medical universities (literature review) / O. V. Zayats, I. A. Naumau // J. of the Grodno State Medical University. 2019.;17(4): 361-367.
12. Gerasimova, L.I. Analysis of the incidence of reproductive system organs in female students / Gerasimova, L.I. // Health care of Chuvash. 2016.;(1): 27-30.
13. Survillo, E.V. Comparative analysis of reproductive attitudes in university female students / E.V. Survillo // Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2016.;(2):152-155.
14. Dönmez, S. Premenstrual Syndrome in Nursing Students and The Affecting Factors / S. Dönmez, S. Gumussoy // Kocaeli Medical Journal. 2019.;8(2):38-45.
15. Zhao, Hu Prevalence and Risk Factors Associated with Primary Dysmenorrhea among Chinese Female University Students: A Cross-sectional Study /Zhao Hu [et al.] // J. of Pediatric and Adolescent Gynecology. 2020.;33(1): 15-22.
16. Study of the relationship of student youth to reproductive health / M. A. Zaitseva // Yaroslavl Pedagogical Bulletin. 2017.;(2): 50-56.
17. Kelly, M.P. Barker M. Why Is Changing Health-Related Behavior So Difficult? / M.P. Kelly, M. Barker //Public Health. 2016.;(136): 109-116.

УДК: 616.34-0.22.575.174.015.3

© Н.В. Епифанцева, Ю.А. Витковский, 2022

Н.В. Епифанцева, Ю.А. Витковский
**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА G1082A IL-10
 НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ**
 ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
 Минздрава России, г. Чита

В развитии, течении и исходах острых кишечных инфекций значительная роль отводится полиморфизму генов, отвечающих за индукцию синтеза молекул воспаления.

Цель работы: выявить особенности клинической картины заболевания в зависимости от полиморфизма гена G1082A IL-10 и его влияние на индукцию синтеза IL-10.

Материал и методы. Проведено исследование 108 человек с диагнозом острая кишечная инфекция. В сыворотке крови пациентов определяли уровень ИЛ-10 с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Определение полиморфизма гена G1082A IL-10 проводилось методом ПЦР с использованием праймеров ООО «Литех» (г. С-Петербург). Анализу подвергалась геномная ДНК. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0.

Результаты. У всех исследуемых установлено преобладание доминантного аллеля G локуса G1082A гена IL-10. При этом у пациентов с острой кишечной инфекцией, являющихся обладателями гипопродуктивного аллеля A в варианте -AA1082 гена IL-10, отмечено значительное снижение экспрессии интерлейкина 10, что повлияло на клиническое течение процесса при поражении желудочно-кишечного тракта.

Выводы. Полиморфизм гена IL-10 G1082A, не влияя на риск развития острых кишечных инфекций, оказывает воздействие на индукцию экспрессии ИЛ-10 и, соответственно, на клиническую картину заболевания.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, полиморфизм, ИЛ-10, диарея, интоксикация.

N.V. Epifantseva, Yu.A. Vitkovsky
**INFLUENCE OF G1082A IL-10 GENE POLYMORPHISM
 ON THE COURSE OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS**

In the development, course and outcomes of acute intestinal infections, a significant role is played by the polymorphism of genes responsible for the induction of the synthesis of inflammatory molecules.

Purpose of the work: to identify the features of the clinical picture depending on the polymorphism of the G1082A IL-10 gene and its effect on the induction of IL-10 synthesis.

Material and methods. 108 people diagnosed with acute intestinal infection were studied. In the blood serum, the level of IL-10 was determined using the test systems of «Vector-Best», Novosibirsk. Determination of the polymorphism of the G1082A IL-10 gene was carried out by PCR using primers of «Litekh» LLC (St. Petersburg). Genomic DNA was analyzed. Statistical data processing was carried out using electronic programs Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0.

Results. In all the subjects, the predominance of the dominant allele G of the G1082A locus of the IL-10 gene was found. At the same time, in patients with acute intestinal infection, who are owners of the hypoproductive allele A in the -AA1082 variant of the IL-10 gene, a significant decrease in the expression of interleukin 10 was noted, which affected the course of the gastrointestinal tract lesion syndrome.

Conclusions. The presence of the IL-10 G1082A gene polymorphism, without affecting the risk of developing acute intestinal infections, affects the induction of IL-10 expression and the clinical picture of the disease.

Key words: acute intestinal infections, polymorphism, IL-10, diarrhea, intoxication.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются довольно актуальной проблемой, сохраняется высокий уровень заболеваемости

как в развитых, так и в развивающихся странах. При этом немаловажную роль в течении и исходах заболевания играют не только пато-

генные свойства микроорганизма, но и особенности иммунного ответа человека – комбинация различных полиморфных генов, отвечающих за экспрессию молекул воспаления и формирование иммунного ответа [1]. Полиморфизм генов цитокинов является существенным фактором предрасположенности/резистентности к инфицированию, развитию заболевания и длительному его течению с осложнениями. Большую роль в этом играют не только отдельные аллели генов, но и их сочетание [2,3,4]. Так, полиморфизм гена IL-10 обуславливает межиндивидуальную вариативность по уровню синтеза IL-10, определяя высокую или низкую концентрацию интерлейкина [5,6], что в свою очередь предопределяет течение заболевания.

Цель работы: выявить особенности клинической картины заболевания в зависимости от полиморфизма гена G1082A IL-10 и его влияние на индукцию синтеза ИЛ-10

Материал и методы

В исследование включено 108 пациентов с острыми кишечными инфекциями в возрасте от 18 до 65 лет, и средний возраст составил $27,7 \pm 11,7$ года. В 33 случаях выявлены ОКИ бактериальной этиологии, в 29 случаях – ОКИ вирусной и в 46 случаях ОКИ неустановленной этиологии. В группе верифицированных кишечных инфекций сальмонеллезная инфекция составляет 79,3%, на долю шигеллезов пришлось 6,9%, другие инфекции (клебсиеллезной, протейной, синегнойной этиологии) составили 13,8%. Группа вирусных диарей представлена ротавирусной инфекцией – 24,1% и норовирусной инфекцией – 75,9%.

Основные критерии включения пациентов в исследование: возраст от 15 до 65 лет, наличие кишечной инфекции (острый период), отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации и/или в период обострения, а также отсутствие другой острой патологии.

В контрольную группу, сформированную методом случайной выборки, вошли 94 соматически здоровых людей соответствующего возраста ($23,3 \pm 1,4$ года).

В сыворотке крови, взятой с письменного разрешения пациентов, определяли уровень ИЛ-10 с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Определение полиморфизма гена G1082A IL-10 проводилось методом ПЦР с использованием праймеров ООО «Литех» (г. С-Петербург). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из

лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации с двумя парами аллель специфичных праймеров. Контрольную группу, сформированную методом случайной выборки, составили 94 соматически здоровых человека соответствующего возраста ($23,3 \pm 1,4$ года).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6,0, с определением статистической значимости различий при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$ с использованием критерия Манна-Уитни (U-тест). При расчете корреляционных связей использовали коэффициент Спирмена, $r = -1+1$ ($r=0-0,3$ – слабая связь, $r=0,3-0,7$ – связь средней силы, $r=0,7-1$ – сильная связь; «+» – прямая связь, «-» – обратная связь). Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при соблюдении равновесия Харди-Вайнберга и для сравнения распределения частот генотипов в группах использовался точный критерий Фишера при уровне значимости $p \leq 0,05$ и $df-1$, $df-2$ – число степеней свободы. Если значение χ^2 превышает табличное при соответствующих степенях свободы, то это означает, что отклонение в опыте неслучайно. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом использовался показатель отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) 95%. При $OR > 1$ – прямая зависимость, $OR < 1$ – обратная зависимость.

Оценка распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилкса W.

Результаты

В результате проведенной работы в группе пациентов с острой кишечной инфекцией и в группе контроля установлено преимущественное носительство доминантного аллеля G локуса G1082A гена IL-10 (табл. 2) с преобладанием генотипа -1082GG IL-10: 46,3% в исследуемой группе и 45,74% в группе сравнения. Генотип -1082GA определялся в 38,9% и 30,85% случаев соответственно, наличие рецессивного аллеля A полиморфизма гена -1082 AA установлено в соотношении 14,8%: 23,41% (табл. 1, 2). Исходя из полученных результатов, нами не была установлена взаимосвязь предрасположенности развития заболевания ОКИ с зависимостью от полиморфизма G1082A гена IL-10 (табл. 3).

Таблица 1

Полиморфизм гена IL-10 G1082A у пациентов с острой кишечной инфекцией						
Аллели и генотипы	Пациенты с ОКИ в % (n=108)		Контрольная группа (n=94)		Всего	
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.
Аллель G	142		115			
Аллель A	74		73			
Генотип GG	50	46,3	43	45,74	93	46,04
Генотип GA	42	38,9	29	30,85	71	35,15
Генотип AA	16	14,8	22	23,41	38	18,81

Таблица 2

Мультипликативная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)						
Аллели	Пациенты с ОКИ	Контрольная группа	χ^2	P	OR	
	n = 108	n = 94			знач.	95% CI
Аллель G	0,657	0,612	0,91	0,34	1,22	0,81 – 1,83
Аллель A	0,343	0,388			0,82	0,55 – 1,23

Таблица 3

Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df=2)						
Генотипы	Пациенты с ОКИ	Контрольная группа	χ^2	P	OR	
	n = 108	n = 94			знач.	95% CI
Генотип GG	0,463	0,457	2,90	0,23	1,02	0,59 – 1,78
Генотип GA	0,389	0,309			1,43	0,80 – 2,56
Генотип AA	0,148	0,234			0,57	0,28 – 1,16

Несмотря на отсутствие влияния полиморфизма гена на риск развития заболевания у пациентов со средней степенью тяжести ОКИ, отмечался преимущественно вариант -GG1082 (47,8%), у больных с легким течением варианты -GG1082 и -GA1082 встречались в равной степени – 44,4%. При этом необходимо отметить влияние доминантного или рецессивного аллеля на индукцию синтеза противовоспалительных цитокинов, а именно

IL-10. У пациентов с острой кишечной инфекцией, являющихся обладателями гипопродуктивного аллеля A в варианте -AA1082 гена IL-10 установлено значительное снижение экспрессии интерлейкина 10 (табл. 4). Интерлейкин 10 относится к белкам врожденного иммунитета и играет важнейшую регуляторную роль в развитии иммунопатогенеза, влияя на течение воспалительных реакций и формирование иммунитета.

Таблица 4

Уровень противовоспалительного интерлейкина 10 при полиморфизме гена IL10 G1082A			
IL-10, пг/мл	Генотип GG (n=50)	Генотип GA (n=42)	Генотип AA (n=16)
	6,74 [0-11,75]	6,818 [0-12,246] p≥0,05	5,518 [0-10,75] p≤0,05

p* – Уровень достоверности в сравнении с генотипом -1082G/G IL-10.

Анализ клинического течения ОКИ у пациентов в зависимости от полиморфизма гена IL-10 G1082A не выявил взаимосвязи между выраженностью лихорадочно-интоксикационного синдрома с наличием доминантного или рецессивного аллелей. Во всех случаях лихорадочно-интоксикационный синдром протекал умеренно с лихорадкой в пределах 37,9±0,8° С средней продолжительностью от 2 до 4 дней. Признаки поражения ЖКТ характеризовались тошнотой, рвотой и диареей. У носителей доминантного аллеля G

диарея сохранялась до 5 суток с частотой стула до 7-8 р/д, признаки желудочной диспепсии были зафиксированы только в 60,5-56% случаев с преобладанием тошноты. У обладателей рецессивного аллеля A по гомозиготному варианту тошнота и рвота встречались в 69% случаев с превалированием рвоты, жидкий стул отмечался не чаще 4 р/д в течение 4-х суток (табл. 5). Установлена прямая зависимость средней силы (0,4-0,7, p≤0,01) выраженности симптомов поражения ЖКТ от полиморфизма гена IL-10 G1082A.

Таблица 5

Клиническое течение заболевания при полиморфизме гена IL10 G1082A			
Клинические симптомы	Генотип -1082G/G (n=50)	Генотип -1082G/A (n=42)	Генотип -1082A/A (n=16)
Температура	37,9±0,8°С	37,9±0,8°С	37,9±0,8°С
Диарея (частота, продолжительность)	+++ (8 раз/день, в течение 5-6 суток)	+++ / ++ (7 раз/день, в течение 5 суток)	+
Тошнота	+++	++	+
Рвота (частота, длительность)	+	++	+++

У 33,3% пациентов ОКИ выявлена сопутствующая хроническая патология желудочно-кишечного тракта с преобладанием таких заболеваний, как панкреатит и гастрит. Структура хронической патологии желудочно-кишечного тракта представлена такими заболеваниями, как гастрит в 13,9% случаев, ДЖВП в 5,5%, панкреатит с нарушением внешнесекреторной функции в 55,6%, ХГС в 13,9%, холецистит в 8,3%, язвенная болезнь желудка в 2,8% случаев. Перенесенные пациентами в анамнезе ОКИ и подтвержденные документально, 2 и более раз зафиксированы в 6,5% случаев: у носителей аллеля G частота составила 2-3 случая в течение жизни, среди носителей аллеля A наблюдалось более 3 эпизодов заболевания ОКИ. При этом у пациентов с ОКИ в анамнезе отмечался самый высокий уровень IL-10 в сравнении с пациентами группы контроля и пациентами, ранее не болевшими ОКИ. Концентрация IL-10 в данной группе равнялась 7,59 [0,69-11,75] пг/мл; среди впервые заболевших ОКИ – 6,74 [0-11,99] пг/мл; уровень IL-10 в группе впервые заболевших ОКИ, но имеющих хроническую сопутствующую патологию ЖКТ, IL-10 достигал 5,173 [0-9,8] пг/мл в сравнении с группой контроля, в которой продукция IL-10 регистрировалась в пределах 0 [0,943-0,948] пг/мл, $p \leq 0,001$. В первую очередь это связано с непосредственным действием ИЛ-10 по сдерживанию и нейтрализации очага воспаления, что ограничивало воспалительные Т-клеточные ответы [6]. Необходимо отметить, что действие лигандов патогенов индуцирует экспрессию IL-10 гораздо сильнее в присутствии имеющих

антител [7]. Таким образом, у пациентов, ранее перенесших ОКИ, продукция IL-10 будет более ранняя и на более высоком уровне. Следовало бы полагать, что у пациентов, ранее болевших ОКИ и имеющих высокие показатели противовоспалительного IL-10, заболевание будет протекать легче и заканчиваться в более короткие сроки, однако при анализе течения заболевания нами установлено, что выздоровление быстрее наступало у пациентов группы, впервые заболевших и не имеющих сопутствующей патологии ЖКТ. И это может быть связано с тем, что при полном выздоровлении в организме, несмотря на купирование следов расстройств, которые были при болезни, возникают новые процессы жизнедеятельности – со стороны иммунной системы после перенесенной инфекционной болезни появляются качественно новые изменения: выработка антител, усиление фагоцитарной активности лейкоцитов, изменение экспрессии цитокинов, изменение обмена веществ и т.д., что, возможно, в совокупности приводит при повторном инфицировании к более длительному течению заболевания [8].

Заключение

Наличие полиморфизма гена IL-10 G1082A не влияет на риск развития острых кишечных инфекций; наличие полиморфизма гена IL-10 G1082A оказывает влияние на индукцию экспрессии ИЛ-10: среди носителей рецессивного аллеля A в гомозиготном варианте – AA1082 отмечался наиболее низкий уровень противовоспалительного ИЛ-10; полиморфизм гена IL-10 G1082A влияет на клиническую картину течения заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Епифанцева Наталья Владимировна – к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а. E-mail: en1608@yandex.ru.

Витковский Юрий Антонович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а. Тел. 8(3022)32-16-23. E-mail: physiologychita@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодиенкова, Г.М. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (обзор) / Г.М. Бодиенкова, Ж.В. Титова // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1-4. – С. 616-620.
2. Байке, Е.В. Иммунопатогенетические механизмы патогенеза хронического гнойного среднего отита / Е.В. Байке, А.А. Дутова, Е.Е. Байке // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 1. – С.36-43.
3. Малышкина, А.И. Продукция и секреция IL-10 в крови в зависимости от полиморфизма гена IL-10 A-1082G у женщин с задержкой роста плода / А.И. Малышкина, Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, И.А. Панова, И.Н. Фетисова, Д.Н. Воронин, П.Л. Милеева // Акушерство и гинекология. – 2019, № 6. – С. 40-46.
4. Бернс, С.А. Роль вариативных сайтов G-1082A и C-592A гена IL10 в развитии неблагоприятных исходов в течение года наблюдения у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, О.А. Макеева, И.А. Гончарова, Р.Р. Салахов, О.А. Нагирняк, О.Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №10. – С. 17-22.
5. Tayel, M.Y., Nazir, A., Abdelhamid, I.M. [et al.] (2020) TNF- α -308 G>A and IL10 -1082A>G polymorphisms as potential risk factors for lymphoproliferative disorders in autoimmune rheumatic diseases. Egypt J Med Hum Genet. 21(2). <https://doi.org/10.1186/s43042-019-0043-0>
6. Oft M. Immune regulation and cytotoxic T cell activation of IL-10 agonists - Preclinical and clinical experience. Semin Immunol. 2019; 44:101325. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101325>.
7. Samiea A, Yoon JSJ, Cheung ST, Chamberlain TC, Mui AL-F (2020) Interleukin-10 contributes to PGE2 signalling through upregulation of EP4 via SHP1 and STAT3. PLoS ONE 15(4): e0230427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230427>
8. Финогеев, Ю.П. Выздоровление при инфекционных болезнях (Обзор). / Ю.П. Финогеев, С.М. Захаренко, А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков, Ю.А. Винакмен // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. (Электронный ресурс). – 2018. – № 1. – С.1-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vyzdorovlenie-pri-infektsionnyh-boleznyah-obzor/viewer> (дата обращения 29.06.2022). <https://doi.org/10.24411/2304-9081-2018-11001>.

REFERENCES

1. Bodienkova, G.M. Rol' polimorfizma i ekspressi iotdel'nykh genov tsitokinov v formirovanii patologii (obzor) / G.M. Bodienkova, Zh.V. Titova // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. – 2015. – № 1-4. – S. 616-620 (in Russ.).
2. Baike, E.V. Immunopatogeneticheskie mekhanizmy patogeneza khronicheskogo gnoinogo srednego otita / E.V. Baike, A.A. Dutova, E.E. Baike // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. – 2018. – № 1. – S.36-43 (in Russ.).
3. Malyshkina, A.I. Produktsiya i sekretsia IL-10 v krovi vzavisimosti ot polimorfizmaga IL-10 A-1082G u zhenshchin s zaderzhkoi rosta ploda /A.I. Malyshkina., E.L. Boiko, N.Yu. Sotnikova, I.A. Panova, I.N. Fetisova, D.N. Voronin, P.L. Mileeva // Akusherstvo i genekologiya. – 2019. – № 6. – S. 40-46 (in Russ.).
4. Berns, S.A. Rol' variabel'nykh saitov G-1082A i C-592A gena IL10 v razvitii neblagopriyatnykh iskhodov v techenie goda nablyudeniya au bol'nykh ostrym koronarnym sindromom bez pod'ema segmenta ST. / S.A. Berns, E.A. Shmidt, O.A. Makeeva, I.A. Goncharova, R.R. Salakhov, O.A. Nagimyak, O.L. Barbarash // Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. – 2017. №10. S. 17-22 (In Russ.)
5. Tayel, M.Y., Nazir, A., Abdelhamid, I.M. et al. (2020) TNF- α -308 G>A and IL10 -1082A>G polymorphisms as potential risk factors for lymphoproliferative disorders in autoimmune rheumatic diseases. Egypt J Med Hum Genet. 21(2). <https://doi.org/10.1186/s43042-019-0043-0>
6. Oft M. Immune regulation and cytotoxic T cell activation of IL-10 agonists - Preclinical and clinical experience. Semin Immunol. 2019; 44:101325. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101325>.
7. Samiea A, Yoon JSJ, Cheung ST, Chamberlain TC, Mui AL-F (2020) Interleukin-10 contributes to PGE2 signalling through upregulation of EP4 via SHIP1 and STAT3. PLoS ONE 15(4): e0230427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230427>
8. Finogeev, Yu.P. Vyzdorovlenie pri infektsionnykh boleznyakh (Obzor). / Yu.P. Finogeev, S.M. Zakharenko, A.V. Moskalev, V.B. Sboichakov, Yu.A. Vinakmen // Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN. (Elektronnyi resurs). - 2018. № 1. S.1-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vyzdorovlenie-pri-infektsionnyh-boleznyah-obzor/viewer> (data obrashcheniya 29.06.2022). <https://doi.org/10.24411/2304-9081-2018-11001>. (In Russ.)