

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ IL1A, TNFA, IL6 И СПОСОБНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ К ФОРМИРОВАНИЮ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЛОВУШЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМИ И НЕОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

¹Самсонов К.Ю., ¹Мордык А.В., ¹Ароян А.Р., ¹Новиков Д.Г., ¹Золотов А.Н.,
¹Кухлов В.В., ¹Иванова О.Г.

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, e-mail: pablo-1911@mail.ru

Цель исследования: Определить полиморфизм генов IL-1 α (rs1800587), TNF- α (rs1800629), IL6 (rs1800795) и способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с осложненными и неосложненными деструкцией легочной ткани формами туберкулеза. Наблюдали 184 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких. Больные были разделены на две группы: с наличием полостей в легком (группа 1) и отсутствием полостей (группа 2). При помощи ПЦР в реальном времени исследовали полиморфизм генов IL1A, TNFA, IL6. Способность нейтрофилов периферической крови к формированию внеклеточных ловушек в ответ на воздействие антигенного стимулятора изучали при помощи люминесцентной микроскопии. Для анализа результатов использовались методы описательной и сравнительной статистики (с помощью непараметрических методов статистики: χ^2 Пирсона и точного теста Фишера). В ходе исследования было выяснено, что распад легочной ткани наблюдается у пациентов с пред-ШЛУ возбудителя при процессе, поражающем более одной доли легкого, у пациентов с обильным выделением МБТ, установленным методом люминесцентной микроскопии, а также с быстрым (менее 30 дней) и массивным (+++) ростом возбудителя на плотных питательных средах. Анализ полиморфизма IL1A (rs1800587) показал преобладание гетерозигот в группе без деструкции в легком ($p=0,021$). Генотипирование TNFA (rs1800629) выявило различия только в носительстве аллелей, аллель А доминировал у больных с распадами в легком, аллель G – без таковых ($p=0,022$). Распределение генотипов и аллелей полиморфизма IL6 (rs1800795) в сравниваемых группах не показало статистически значимых различий. Способность лейкоцитов периферической крови к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек также была выше в группе больных с распадами в легком. Таким образом, выявленные особенности группы больных туберкулезом с распадами в легком могут в дальнейшем использоваться для построения модели прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: туберкулез легких; полиморфизм генов; интерлейкины; распад легочной ткани.

Исследование выполнено за счет средств, выделенных на выполнение Государственного задания Минздрава России на 2024 год (№ 056-00066-24-00 от 28.12.2023 г.) по теме НИР «Технологии пациентоориентированного ведения больных различных возрастных групп детей и взрослых с латентной туберкулёзной инфекцией, лекарственно чувствительным и лекарственно устойчивым туберкулёзом с различным индексом коморбидности на основе углубленной оценки функциональных характеристик нейтрофильных лейкоцитов и подбора адъювантов химиотерапии», № ГР 124021500060-1 от 15.02.2024 г.

POLYMORPHISM OF IL1A, TNFA, IL6 GENES AND THE ABILITY OF NEUTROPHILS TO FORM EXTRACELLULAR TRAPS IN PATIENTS WITH COMPLICATED AND UNCOMPLICATED FORMS OF NEWLY DIAGNOSED TUBERCULOSIS

¹Samsonov K.Yu., ¹Mordyk A.V., ¹Aroyan A.R., ¹Novikov D.G., ¹Zolotov A.N.,
¹Kukhlov V.V., ¹Ivanova O.G.

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Omsk, e-mail: pablo-1911@mail.ru

Objective: To determine the polymorphism of the IL-1 α (rs1800587), TNF- α (rs1800629), IL6 (rs1800795) genes and the ability of neutrophils to form extracellular traps in patients with complicated and uncomplicated forms of tuberculosis with lung tissue destruction. We observed 184 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. The patients were divided into two groups: with the presence of cavities in the lung (group 1) and

without cavities (group 2). Using real-time PCR, the polymorphism of the IL1A, TNFA, IL6 genes was studied. The ability of peripheral blood neutrophils to form extracellular traps in response to an antigen stimulator was studied using fluorescent microscopy. Descriptive and comparative statistics (nonparametric statistical methods: Pearson's χ^2 and Fisher's exact test) were used to analyze the results. The study revealed that lung tissue destruction is observed in patients with pre-XDR pathogens, in a process affecting more than one lobe of the lung, in patients with abundant MBT secretion established by fluorescent microscopy, as well as rapid (less than 30 days) and massive (+++) growth of the pathogen on dense nutrient media. Analysis of IL1A polymorphism (rs1800587) showed a predominance of heterozygotes in the group without destruction in the lung ($p = 0.021$). Genotyping of TNFA (rs1800629) revealed differences only in the carriage of alleles, allele A dominated in patients with pulmonary decay, allele G without such ($p=0.022$). Distribution of genotypes and alleles of IL6 polymorphism (rs1800795) in the compared groups did not show statistically significant differences. The ability of peripheral blood leukocytes to form nephrotrophic extracellular traps was also higher in the group of patients with pulmonary decay. Thus, the identified features of the group of tuberculosis patients with pulmonary decay can be further used to build a prognosis model for the course of the disease.

Keywords: pulmonary tuberculosis; gene polymorphism; interleukins; destruction of lung tissue.

The study was carried out using funds allocated for the implementation of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2024 (No. 056-00066-24-00 dated December 28, 2023) on the research topic "Technologies for patient-oriented care of patients of various age groups of children and adults with latent tuberculosis infection, drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis with different comorbidity indices based on an in-depth assessment of the functional characteristics of neutrophilic leukocytes and the selection of chemotherapy adjuvants", No. GR 124021500060-1 dated February 15, 2024.

Введение

Деструктивный процесс в легочной ткани при туберкулезе (ТБ) остается весьма актуальной проблемой на сегодняшний день. Несвоевременно выявленное заболевание при наличии деструкции чаще всего имеет печальные последствия в плане эпидемической опасности для окружающих больного людей. Распад в легком в последние годы был рассмотрен с различных позиций: воздействие возбудителя и массивность бактериальной нагрузки, генетические особенности пациента, влияние ряда сопутствующих болезней как следствие социальной дезадаптации пациента и его нежелание проходить дообследование и этиотропное лечение.

В связи с этим актуальным представляется поиск генетических факторов, ассоциированных с ранней предрасположенностью к распадам или деструктивным клиническим формам при ТБ. При изучении свойств макроорганизма – носителя *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) представляет интерес рассмотрение особенностей структуры и обмена интерстициальной ткани, посредством которой осуществляется гомеостаз в легком, а также медиаторов воспаления, отвечающих за специфический иммунный ответ при активном ТБ. Результаты исследований позволят разработать персонафицированные подходы к ранней диагностике и прогнозу течения туберкулеза.

Интерлейкин-1 α является провоспалительным цитокином из семейства ИЛ-1. Достаточно изучена его роль при множестве аутоиммунных и инфекционных болезней, в том числе и ТБ [1, 2]. Полиморфизм rs1800587 расположен в регуляторной области, представлен

аллельными вариантами G\G, G\A и A\A, последний из которых обуславливает сниженную экспрессию уровня ИЛ-1. Данная мутация и ее роль исследовались при ревматоидном артрите, болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе, системной красной волчанке, болезни Грейвса, грыжах межпозвоночных дисков, сахарном диабете и других патологиях, но не при туберкулезе легких [3, 4]. Есть основания полагать, что уровень экспрессии ИЛ-1 может быть ассоциирован с деструктивным процессом в легочной ткани при ТБ.

Фактор некроза опухоли α (TNF- α) вносит наибольший вклад в формирование и поддержание стабильности туберкулезной гранулемы, тем самым локализует специфическое воспаление. Однонуклеотидная замена rs1800629 расположена в промоторной области гена TNFA и отвечает за уровень продукции данного цитокина [5]. Полиморфизм изучали при В-клеточном лимфобластном лейкозе, сахарном диабете, кардиомиопатиях, ряде аутоиммунных и неврологических заболеваний [6, 7, 8]. При туберкулезе полиморфизм rs1800629 не исследовался.

Однонуклеотидная замена (rs1800795) также расположена в промоторной области гена IL6, что обуславливает ее влияние на экспрессию гена. ИЛ-6 является провоспалительным и среди прочего стимулирует дифференцировку Т-лимфоцитов при туберкулезном воспалении, тем самым участвует в формировании клеточного иммунного ответа [9]. Данный полиморфизм был изучен при сахарном диабете, глаукоме, гинекологической патологии, ишемической болезни сердца, почечной недостаточности, васкулитах, COVID-19 и других нозологиях [10, 11, 12]. Представляет интерес оценить связь полиморфизма IL6 (rs1800795) с распадом легкого при впервые выявленном ТБ легких.

Полиморфизм генов, отвечающих за синтез цитокинов, может оказать влияние на процесс созревания гранулоцитов в костном мозге, а значит, и на особенности формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ). При осложненных формах туберкулеза изменения в способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек способны оказать потенциально отрицательные эффекты на течение заболевания, предрасполагая к развитию ряда осложнений, в том числе и деструкции легочной ткани.

Цель исследования: определить полиморфизм генов IL-1 α (rs1800587), TNF- α (rs1800629), IL6 (rs1800795) и способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с осложненными и неосложненными деструкцией легочной ткани формами туберкулеза.

Материал и методы исследования

В работе проанализированы клинико-anamnestические и лабораторно-инструментальные данные 184 пациентов с впервые выявленным ТБ легких, жителей Омска и Омской области, находившихся на стационарном лечении в БУЗОО «КПТД».

Диагноз ТБ устанавливался врачебной комиссией областного противотуберкулезного диспансера на основании клинической картины заболевания, лучевых методов исследования, иммунологических проб с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартных разведениях данных микроскопического и бактериологического исследования мокроты в соответствии с клинической классификацией ТБ.

Набор пациентов осуществлялся при поступлении в стационар согласно критериям включения. Критерии включения: впервые выявленный ТБ легких, возраст 18 лет и старше, госпитализация и лечение в круглосуточном стационаре БУЗОО «КПТД». Критериями исключения являлись: наличие иммунодефицита (в том числе ВИЧ-инфекции), внелегочного ТБ, микобактериоз, отказ от участия в исследовании. Все пациенты получали курс химиотерапии (ХТ) в соответствии с установленной чувствительностью МБТ по данным ускоренных методов определения лекарственной чувствительности (ПЦР), посева на жидкие и плотные питательные среды, а также на основании анамнестических данных.

На основании данных лучевых методов исследования все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошел 121 пациент (99 мужчин и 22 женщины, средний возраст составил $44,4 \pm 12,9$ года) с наличием деструкции легочной ткани по данным рентгенографии и МСКТ органов грудной полости на момент поступления в стационар. Структура клинических форм в данной группе распределилась следующим образом: инфильтративный ТБ составил 87,6%, на диссеминированный пришлось 9,1%, казеозная пневмония составила 3,3%. Во вторую группу вошли 63 пациента без распада легочной ткани по данным рентгенографии и МСКТ органов грудной полости на момент поступления в стационар, в группе было 40 мужчин и 23 женщины, средний возраст составил $46,1 \pm 12,8$ года. В структуре клинических форм в этой группе, как и в первой, доминировал ИТЛ (88,9%), очаговый ТБ составил 6,3%, диссеминированный – 4,8%.

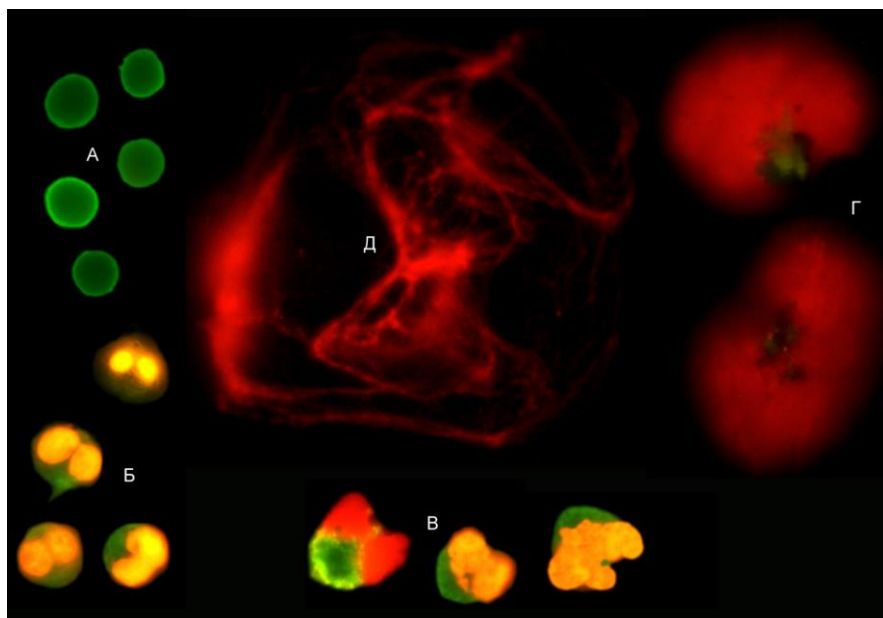
Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции, материалом служила лейкоцитарная масса. Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры были синтезированы в ИХБФМ СО РАН, где также проводились все этапы генотипирования.

Генотипирование однонуклеотидных замен в генах *IL1a* (rs1800587) *TNFa* (rs1800629) проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Типирование полиморфного локуса rs1800796 гена *IL-6* проводили методом Fluorescent melt curve analysis (FMCA) с использованием флюоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда с последующим плавлением амплификационных продуктов и анализа кривых плавления.

Амплификацию проводили с помощью амплификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США). ПЦР проводили в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96°C- 8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°C- 35" (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции флюорофоров FAM и R6G).

Способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек изучали по методике, предложенной членами авторского коллектива [13]. Нейтрофилы, выделенные из гепаринизированной крови на фиколл-верографине, стимулировали пробиотиком – смесь *Lactobacillus reutri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosis* и *Bifidumbacterium longum* (далее – стимулятор). Через 30 мин стимуляции при температуре 37°C окрашивали клетки пропидия йодидом и моноклональными антителами CD45/FITC (ДАКО, США). Используя люминесцентную микроскопию в приготовленном *ex tempore* препарате «раздавленная капля», подсчитывали процентное отношение:

- 1) интактных нейтрофилов;
- 2) активированных нейтрофилов;
- 3) клеток раннего нетоза;
- 4) облаковидных НВЛ;
- 5) нитевидных НВЛ (рисунок).



Объекты, определяемые в препарате нейтрофилов, после 30 мин воздействия стимулятора: А) интактные нейтрофилы; Б) активированные нейтрофилы; В) клетки раннего нетоза; Г) облаковидные НВЛ; Д) нитевидные НВЛ.

Люминесцентная микроскопия, x1000

Статистическую обработку производили стандартным пакетом программ для персональных компьютеров Statistica 10. Использовали методы описательной и сравнительной статистики (с помощью непараметрических методов статистики: χ^2 Пирсона и точного теста Фишера).

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлено распределение пациентов в группах с различной эффективностью химиотерапии в зависимости от вида лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ. Среди всех видов резистентности в 1-й группе наиболее часто встречались пациенты с пред-ШЛУ МБТ (36,4%, во 2-й группе 10,7%, $p=0,029$), а во 2-й группе преобладали пациенты без ЛУ МБТ (47,6%, в 1-й группе 27,3%, $p=0,006$).

Таблица 1

Распределение пациентов в группах с различной эффективностью химиотерапии в зависимости от вида ЛУ МБТ, абс. (%)

Вид лекарственной устойчивости	1-я группа, n=121 (100%)	2-я группа, n=63 (100%)	χ^2	p
Без ЛУ	33 (27,3)	30 (47,6)	7,62	0,006
Монорезистентность	2 (1,7)	2 (3,8)	0,61*	0,89
Полирезистентность	10 (8,3)	3 (4,8)	0,55*	0,565
МЛУ	32 (26,4)	15 (23,8)	0,15	0,698
Пред-ШЛУ	44 (36,4)	13 (10,7)	4,79	0,029
Примечание: χ^2 – стандартный критерий Пирсона; * – точный тест Фишера; p – уровень статистической значимости.				

В таблице 2 представлена распространенность ТБ процесса. У пациентов 1-й группы в большинстве случаев наблюдается поражение более одной доли (71,9%), в то время как во 2-й группе у 57,1% пациентов поражение не выходит за пределы одной доли легкого ($p<0,001$).

Таблица 2

Распространенность ТБ процесса, наличие полости распада на момент поступления в группах с различной эффективностью химиотерапии, абс. (%)

Распространенность процесса	1-я группа, n=121 (100%)	2-я группа, n=63 (100%)	χ^2	p
Одна доля	34 (28,1)	36 (57,1)	14,83	<0,001

Более одной доли	87 (71,9)	27 (42,9)		
Примечание: χ^2 – стандартный критерий Пирсона				

Бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии чаще выявлялось у пациентов 1-й группы (72,7% и 17,5% в группах соответственно, $p < 0,001$, таблица 3). По понятным причинам массивное бактериовыделение, определенное этим же методом, доминировало среди пациентов с распадом в легочной ткани: 38% против 3,2% у лиц без установленной деструкции, $p < 0,001$.

Таблица 3

Распределение пациентов в сравниваемых группах в зависимости от бактериовыделения методом люминесцентной микроскопии на момент поступления в стационар, абс. (%)

Бактериовыделение на момент поступления	1-я группа, n=121 (100%)	2-я группа, n=63 (100%)	χ^2	p
Есть	88 (72,7)	11 (17,5)	50,91	<0,001
Нет	33 (27,3)	52 (82,5)		
Массивность бактериовыделения				
10–99 КУМ в 100 п/з (+)	21 (17,4)	5 (7,9)	0,12*	0,13
1–10 КУМ в 1 п/з (++)	21 (17,4)	4 (6,3)	0,04*	0,066
более 10 КУМ в 1 п/з (+++)	46 (38,0)	2 (3,2)	0,0001*	<0,001
Примечание: χ^2 – стандартный критерий Пирсона; * – точный тест Фишера.				

Скорость деления МБТ можно интерпретировать двояко: с одной стороны, быстро делящиеся микобактерии будут провоцировать более выраженную специфическую иммунную реакцию со всеми вытекающими последствиями, с другой стороны, давно установленным фактом является более быстрое подавление быстро делящихся популяций химиопрепаратами. Анализ скорости и интенсивности роста МБТ на плотных питательных средах (ППС) представлен в таблице 4. МБТ, выделенные у пациентов в сравниваемых группах, на ППС чаще растут в интервале от 31 до 60 дней (45,5% в 1-й и 34,2% во 2-й группах, $p = 0,17$). Штаммы, растущие менее 30 дней, чаще высеивались у больных с распадом

(37,2% против 22,2% пациентов 2-й группы, $p=0,039$). Также из таблицы 4 видно, что рост свыше 100 КОЕ выявлен у 36,4% больных 1-й группы и 7,9% больных 2-й группы ($p<0,001$). Отдельно авторы просчитали больных, в биологическом материале которых МБТ росли быстрее 30 дней, а количество КОЕ составило более 100. Таких больных в 1-й группе оказалось 28,9%, а во 2-й группе – 7,9% ($p=0,003$).

Таблица 4

Распределение пациентов в группах в зависимости от скорости и интенсивности роста МБТ на ППС (плотных питательных средах), абс. (%)

Скорость роста на ППС	1-я группа, n=121 (100%)	2-я группа, n=63 (100%)	χ^2	p
До 30 дней	45 (37,2)	14 (22,2)	4,26	0,039
От 31 до 60 дней	55 (45,5)	22 (34,2)	1,89	0,17
Более 60 дней	15 (12,4)	10 (15,9)	0,18*	0,67
Интенсивность роста на ППС				
1–20 КОЕ (+)	18 (14,9)	23 (36,5)	11,19	<0,001
21–100 КОЕ (++)	17 (14,1)	13 (20,6)	1,32	0,25
более 100 КОЕ (+++)	44 (36,4)	5 (7,9)	0,000017**	<0,001
Скорость роста менее 30 дней, массивность роста более 100 КОЕ (+++)	35 (28,9)	5 (7,9)	0,0011**	0,003
Посевы роста не дали	6 (5,1)	17 (27,0)	16,41*	<0,001
Примечание: χ^2 – стандартный критерий Пирсона; * – χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; ** – точный тест Фишера				

При исследовании полиморфного аллеля rs1800587 гена IL1A было обнаружено следующее: в 1-й группе чаще выявлялись гомозиготы по гуанину (59,5% против 49,2% во 2-й группе, $p=0,182$) и аденину (11,6% против 4,8% во 2-й группе, $p=0,214$); гетерозиготы чаще встречались в группе без полостей в легком (46% против 28,9% в группе с деструкцией, $p=0,021$). Различия по аллелям не были статистически значимыми.

Таблица 5

Полиморфизм rs1800587 гена IL1A. Распределение генотипов и аллелей в группах с различной эффективностью химиотерапии, абс. (%)

Генотип\ аллель	1-я группа, n=121 (100%)	2-я группа, n=63 (100%)	χ^2	p
Генотип G\G	72 (59,5)	31 (49,2)	1,78	0,182
Генотип G\A	35 (28,9)	29 (46)	5,34	0,021
Генотип A\A	14 (11,6)	3 (4,8)	0,18*	0,214
Аллель G	179 (74)	91 (72,2)	0,13	0,720
Аллель A	63 (26)	35 (27,8)		
Примечание: χ^2 – стандартный критерий Пирсона; * – точный тест Фишера				

В отличие от полиморфизма rs1800587 IL1A, анализ полиморфизма rs1800629 в гене фактора некроза опухоли α показал статистически значимые различия в распространенности носительства аллелей (табл. 6). Носителей аллеля G было 82,6% пациентов в 1-й группе и 92,1% во 2-й, в то время как аллель A был выявлен у 17,4% лиц 1-й группы и 7,9% лиц 2-й группы, $p=0,022$. Несмотря на это, значимых различий при сравнении распространенности генотипов с этим аллелем в сравниваемых группах не получено.

Таблица 6

Полиморфизм rs1800629 гена TNFA. Распределение генотипов и аллелей в группах с различной эффективностью химиотерапии, абс.(%)

Генотип/ аллель	1-я группа, n=121 (100%)	2-я группа, n=63 (100%)	χ^2	p
Генотип G\G	88 (72,8)	53 (84,1)	3,01	0,083
Генотип G\A	24 (19,8)	10 (15,9)	0,21**	0,648
Генотип A\A	9 (7,4)	0 (0)	0,00*	0,063
Аллель G	200 (82,6)	116 (92,1)		

Аллель А	42 (17,4)	10 (7,9)	5,31**	0,022
Примечание: χ^2 – стандартный критерий Пирсона; * – точный тест Фишера;** – χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса				

Анализ полиморфизма rs1800795 гена IL6 не показал статистически значимых различий среди больных в сравниваемых группах, таблица 7.

Таблица 7

Полиморфизм rs1800795 гена IL6. Распределение генотипов и аллелей в группах с различной эффективностью химиотерапии, абс.(%)

Генотип\ аллель	1-я группа, n=121 (100%)	2-я группа, n=63 (100%)	χ^2	p
Генотип G\G	42 (34,7)	16 (25,4)	1,66	0,197
Генотип G\C	55 (45,5)	32 (50,8)	0,47	0,492
Генотип C\C	24 (19,8)	15 (23,8)	0,392	0,532
Аллель G	139 (57,4)	64 (50,8)	1,48	0,224
Аллель C	103 (42,6)	62 (49,2)		
Примечание: χ^2 – стандартный критерий Пирсона				

Способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с наличием деструкции легочной ткани и без распада легочной ткани различалась (табл. 8). Нейтрофилы пациентов группы 1 статистически значимо чаще формировали облаковидные НВЛ, кроме того, в препарате пациентов 1-й группы после действия стимулятора доля клеток раннего нетоза была статистически значимо больше, а доля активированных нейтрофилов – статистически значимо меньше. Наблюдалась тенденция к снижению процента нитевидных НВЛ во 2-й группе по отношению к 1-й – медиана доли нитевидных НВЛ во 2-й группе была на 44,9 % меньше, чем в 1-й группе.

Таблица 8

Способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с наличием деструкции легочной ткани (1-я группа) и без распада легочной ткани (2-я группа), Me (Q1; Q3)

Объекты, определяемые в препарате нейтрофилов	Исследуемые группы	
	1-я группа	2-я группа
Интактные нейтрофилы, %	33,1 (29,8; 44,3)	37,8 (34,4; 44,4)
Активированные нейтрофилы, %	8,9 (5,7; 10,6)	18,2 (12,2; 28,2) p=0,0098
Клетки раннего нетоза, %	14,4 (13,6; 16,7)	7,7 (5,9; 12,3) p=0,0098
Облаковидные НВЛ, %	32,5 (26,1; 43,1)	24,6 (18,3; 27,5) p=0,0209
Нитевидные НВЛ, %	10,7 (7,1; 11,9)	5,9 (2,9; 12,2)

Примечание: p – достоверность различий по отношению к показателям в группе 1 (U-критерий Манна–Уитни).

Таким образом, более выраженные повреждения в легких в группе 1 были сопряжены с большей выраженностью нетоза. Полученные авторами данные согласуются с результатами непосредственного определения НВЛ в очагах деструкции легкого [14] и указывают на возможность использования оценки способности нейтрофилов к образованию НВЛ как малоинвазивного теста для оценки состояния больных туберкулезом.

Заключение

В ходе исследования выяснили, что распад легочной ткани наблюдается у пациентов с пред-ШЛУ возбудителя при процессе, поражающем более одной доли легкого, у пациентов с обильным выделением МБТ, установленным методом люминесцентной микроскопии, а также быстрым (менее 30 дней) и массивным (+++) ростом возбудителя на ППС. Анализ полиморфизма IL1A (rs1800587) показал преобладание гетерозигот в группе без деструкции в легком (p=0,021). Генотипирование TNFA (rs1800629) выявило различия только в носительстве аллелей, аллель А доминировал у больных с распадами в легком, аллель G – без таковых (p=0,022). Распределение генотипов и аллелей полиморфизма IL6 (rs1800795) в сравниваемых группах не показало статистически значимых различий. Способность лейкоцитов периферической крови к формированию НВЛ также была выше в группе больных с распадами в легком. Таким образом, выявленные особенности группы больных

туберкулезом с распадами в легком могут в дальнейшем использоваться для построения модели прогноза течения заболевания.

Список литературы

1. Migliorini P., Italiani P., Pratesi F., Puxeddu I., Boraschi D. The IL-1 family cytokines and receptors in autoimmune diseases // *Autoimmun Rev.* 2020. Vol. 19. (9) P. 102617. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102617.
2. Silvério D., Gonçalves R., Appelberg R., Saraiva M. Advances on the Role and Applications of Interleukin-1 in Tuberculosis // *mBio.* 2021. Vol. 12. №6. P. e0313421. DOI: 10.1128/mBio.03134-21.
3. Wang H., Wang Y. Association between interleukin-1 alpha rs1800587 polymorphism and rheumatoid arthritis: A meta-analysis // *Sci Prog.* 2021. Vol. 104. №2. P. 368504211013647. DOI: 10.1177/00368504211013647.
4. Abtahi S., Farazmand A., Mahmoudi M., Ashraf-Ganjouei A., Javinani A., Nazari B., Kavosi H., Amirzargar A.A., Jamshidi A.R., Gharibdoost F. IL-1A rs1800587, IL-1B rs1143634 and IL-1R1 rs2234650 polymorphisms in Iranian patients with systemic sclerosis // *Int. J. Immunogenet.* 2015. Vol. 42. №6. P.423-427. DOI: 10.1111/iji.12212.
5. Жалсанова И.Ж., Брагина Е.Ю., Бабушкина Н.П., Тарасенко Н.В., Назаренко М.С., Пузырев В.П. Роль полиморфных вариантов генов TNF (rs1800629), TNFB (rs2239704) и TNFRSF1B (rs652625) в развитии аллергических и инфекционных заболеваний // *Медицинская генетика.* 2020. Vol. 19. №8. С. 90-91. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.90-91.
6. Abdalhabib E.K., Algarni A., Saboor M., Alanazi F., Ibrahim I.K., Alfeel A.H., Alanazi A.M., Alanazi A.M., Alruwaili A.M., Alanazi M.H., Alshaikh N.A. Association of TNF- α rs1800629 with Adult Acute B-Cell Lymphoblastic Leukemia // *Genes.* 2022. Vol. 13. №7. P. 1237. DOI: 10.3390/genes13071237.
7. Shi, L. X., Zhang, L., Zhang, D. L., Zhou, J. P., Jiang, X. J., Jin, Y. L., & Chang, W. W. Association between TNF- α G-308A (rs1800629) polymorphism and susceptibility to chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis // *Journal of periodontal research.* 2021. Vol. 56. №2. P. 226–235. DOI: 10.1111/jre.12820.
8. Zhang Y., Cao Y., Xin L., Gao N., Liu B. Association between rs1800629 polymorphism in tumor necrosis factor- α gene and dilated cardiomyopathy susceptibility: Evidence from case-control studies // *Medicine.* 2018. Vol. 97. №50. P. e13386. DOI: 10.1097/MD.00000000000013386.

9. Wang H., Pang C., Zeng N., Wan C., Shen Y., Wen F. Association between the IL-6 gene polymorphism and tuberculosis risk: a meta-analysis // *Infection and drug resistance*. 2017. Vol. 10. P. 445–454. DOI: 10.2147/IDR.S144296.
10. Ghazy A.A. Influence of IL-6 rs1800795 and IL-8 rs2227306 polymorphisms on COVID-19 outcome // *Journal of infection in developing countries*. 2023. Vol. 17. №3. P. 327–334. DOI: 10.3855/jidc.17717.
11. Mungmunpantipantip R., Wiwanitkit V. rs1800795 single nucleotide polymorphism in the IL6 gene and Glaucoma: Correspondence // *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2022. Vol. 97. №12. P. 719. DOI:10.1016/j.oftale.2022.06.019.
12. Cui J., Zhang X., Guo C., Zhang, L. The association of interleukin-6 polymorphism (rs1800795) with microvascular complications in Type 2 diabetes mellitus // *Bioscience reports*. 2020. Vol. 40. №10. P. BSR20201105. DOI: 10.1042/BSR20201105.
13. Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Кириченко Н.А., Мордык А.В. Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови // Патент № 2768152 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577: № 2021129097: заявл. 06.10.2021: опубл. 23.03.2022 / Заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
14. de Melo M.G.M., Mesquita E.D.D., Oliveira M.M., da Silva-Monteiro C., Silveira A.K.A., Malaquias T.S., Dutra T.C.P., Galliez R.M., Kritski A.L., Silva E.C., Rede-TB Study Group. Imbalance of NET and Alpha-1-Antitrypsin in Tuberculosis Patients Is Related With Hyper Inflammation and Severe Lung Tissue Damage // *Frontiers in immunology*. 2019. Vol. 9. P. 3147. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03147.