

УДК 616.284-002.2/.3-06:575.174.015.3
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-24-35

Для цитирования: Байке Е.В., Уразова О.И. Цитокиновый профиль крови в зависимости от полиморфизма генов цитокинов у больных хроническим гнойным средним отитом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (1): 24–35.

Цитокиновый профиль крови в зависимости от полиморфизма генов цитокинов у больных хроническим гнойным средним отитом

Байке Е.В.^{1, 2}, Уразова О.И.²

¹ Читинская государственная медицинская академия (ЧГМА)
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель – выявить особенности изменений соотношения цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-10 в крови в зависимости от полиморфизма генов *IL1B*, *IL6*, *TNFA* и *IL10* при разных клинических формах хронического гнойного воспаления среднего уха в стадии обострения до и на 10-е сут лечения.

Материалы и методы. Обследованы 299 пациентов (129 мужчин и 170 женщин) с хроническим гнойным средним отитом (ХГСО): 146 с туботимпанальной формой и 153 с эптитимпано-антральной формой. Группу контроля составили 183 относительно здоровых донора, сопоставимых с больными ХГСО по полу и возрасту. Геномную ДНК выделяли из крови стандартным методом и анализировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Концентрацию цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-10 в крови измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа до и через 10 сут лечения. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты. У больных ХГСО повышение концентрации IL-1 β , IL-6 и TNF- α в крови варьирует в зависимости от носительства полиморфных вариантов их генов (*IL1B* в локусах -3953, -511, -31, *IL6* в локусе -174 и *TNFA* в локусе -308) и клинической формы заболевания. Концентрация IL-10 в крови в большей степени зависит от полиморфизма гена *IL10* (в локусах -1082, -592), чем от клинической формы заболевания. Сочетанное увеличение концентрации IL-10 и провоспалительных цитокинов до начала и на 10-е сут лечения у больных с туботимпанальной и эптитимпано-антральной формами ХГСО, являющихся носителями «высокопродукующих» аллелей полиморфных вариантов генов *IL1B*, *IL6* и *TNFA*, свидетельствует о генетической предрасположенности к гиперергическому течению воспаления.

Ключевые слова: цитокины, полиморфизм, хронический гнойный средний отит.

ВВЕДЕНИЕ

Важная роль в определении характера течения патологического процесса и развитии реакций иммунологической защиты в ответ на

внедрение патогенов при инфекционно-воспалительных заболеваниях отводится медиаторам – цитокинам. Индивидуальные различия в продукции медиаторов воспаления и зависящей от них реактивности организма определяются многими факторами, в том числе полиморфизмом генов. В зависимости от носительства отдельных гено-

✉ Байке Елена Викторовна, e-mail: elenabayke@yandex.ru.

типов полиморфных вариантов генов и их комбинаций, ассоциированных с высоким или низким уровнем образования кодируемых белковых продуктов, вовлеченных в патогенез воспаления, характер ответа на флогген проявляется по провоспалительному или противовоспалительному типам [1]. Вместе с этим зависящие от экспрессии генов изменения синтеза и секреции цитокинов являются одной из причин повышенной чувствительности организма к болезнетворным факторам инфекционно-воспалительной природы, обуславливают предрасположенность к развитию и клинической манифестации многих мультифакторных заболеваний в условиях аддитивного действия главного и других (предполагающих и способствующих) этиологических факторов [2, 3]. Хронический гнойный средний отит (ХГСО) в данном аспекте не является исключением, однако данные литературы относительно роли полиморфизма иммунорегуляторных генов в его развитии (как причинного, или триггерного, фактора), патогенезе и вариабельности клинического течения заболевания носят фрагментарный характер.

Цель исследования – выявить особенности изменений соотношения цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-10 в крови в зависимости от полиморфизма генов *IL1B*, *IL6*, *TNFA* и *IL10* при разных клинических формах хронического гнойного воспаления среднего уха в стадии обострения до и на 10-е сут лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 299 пациентов (129 (43,1%) русских мужчин и 170 (56,9%) русских женщин в возрасте ($38,0 \pm 4,3$) лет) ЛОР-отделения Краевой клинической больницы г. Читы с хроническим гнойным средним отитом в стадии обострения. Первую группу составили 146 пациентов, страдающих туботимпанальной формой ХГСО (мезотимпанит), вторую – 153 больных с эпитимпано-антральной формой ХГСО (эпитимпанит) с кариозно-деструктивным процессом в среднем ухе.

В контрольную группу были включены 183 здоровых донора – русских жителей Забайкальского края (79 (43,2%) мужчин и 104 (56,8%) женщин в возрасте ($33,2 \pm 2,6$) лет).

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1975), с поправками (2008)).

У всех больных для диагностики ХГСО выполнялись стандартные общеклинические (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи), бактериологическое (мазок отделяемого из уха для исследования микрофлоры и определения ее чувствительности к антибиотикам) и рентгенологическое исследование. Состояние слуховой функции определялось с помощью акуметрии и тональной пороговой аудиометрии.

При проведении молекулярно-генетического анализа геномную ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (ООО НТП «Литех», г. Москва). С образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров в режиме реального времени (PCR real time). Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота.

Измерение концентрации цитокинов проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на момент поступления в стационар и на 10-е сут комбинированного лечения (консервативного и хирургического). Консервативная терапия включала туалет уха, применение антибактериальных (местное) и антигистаминных (пероральное) средств, физиолечение. Хирургические вмешательства на среднем ухе (слухулучшающие операции у пациентов с мезотимпанитом, saniрующие операции с элементами реконструкции слуховой цепи у больных с эпитимпанитом) выполнялись под контролем операционного микроскопа, под общей анестезией, с применением как заушного, так и эндаурального (с разрезами по Heermann A и B) подходов.

Полученные данные обрабатывали с помощью пакетов программ BIostat, STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки вероятностей того, что анализируемые выборки принадлежат к генеральным совокупностям с нормальным распределением, использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Учитывая нормальное распределение выборочных данных ($p > 0,05$), для их сравнения применяли t -критерий Стьюдента. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку использовали критерий χ^2 (Пирсона), при необходимости вводилась поправка Йетса на непрерывность. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов с обострением ХГСО на момент поступления в стационар выявлялось повышение содержания IL-1β, IL-6, IL-10 и TNF-α в крови сравнительно с показателями у здоровых

доноров ($p < 0,05$). При этом концентрация цитокинов (за исключением IL-10) в сыворотке крови у больных ХГСО варьировала в зависимости от тяжести течения воспалительного процесса в среднем ухе (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови у здоровых доноров и больных ХГСО до лечения, пг/мл, $M \pm m$				
Группа исследования	IL-1β	IL-6	TNF-α	IL-10
Здоровые доноры, $n = 183$	0	$0,34 \pm 0,13$	$0,61 \pm 0,24$	$0,32 \pm 0,13$
Больные с мезотимпанитом, $n = 146$	$12,42 \pm 0,21$	$4,21 \pm 0,21$ $p_1 < 0,01$	$3,92 \pm 0,35$ $p_1 < 0,01$	$1,41 \pm 0,17$ $p_1 < 0,01$
Больные с эптитимпанитом, $n = 153$	$18,53 \pm 0,29$ $p_2 < 0,01$	$8,03 \pm 0,53$ $p_{1,2} < 0,01$	$6,10 \pm 0,52$ $p_{1,2} < 0,01$	$1,74 \pm 0,09$

П р и м е ч а н и е. Уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых доноров – p_1 , между группами больных с мезотимпанитом и эптитимпанитом – p_2 .

Поскольку изменения медиаторного ответа при воспалении во многом взаимосвязаны с SNP-заменами в ДНК, нами было проанализировано содержание цитокинов в сыворотке крови в зависимости от носительства полиморфных

вариантов генов *IL1B* (в локусах -3953, -511, -31), *IL6* (в локусе -174), *TNFA* (в локусе -308) и *IL10* (в локусах -1082, -819, -592) среди лиц здоровой популяции и у больных ХГСО (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Концентрация цитокинов в крови в зависимости от генотипа полиморфных вариантов генов *IL1B* (С3953Т, С511Т, Т31С), *IL6* (С174G), *TNFA* (G308A) и *IL10* (G1082A, С592A, С819Т) у здоровых доноров и больных ХГСО до лечения, пг/мл, $M \pm m$

Концентрация цитокина в зависимости от полиморфизма гена		Здоровые доноры, $n = 183$	Больные с мезотимпанитом, $n = 146$	Больные с эптитимпанитом, $n = 153$
IL-1β у носителей <i>IL1B</i> С3953Т	С/С	0	$14,42 \pm 0,25$	$22,87 \pm 0,36$ $p_2 < 0,001$
	С/Т	0	$13,56 \pm 0,22$	$18,21 \pm 0,33$ $p_{2,3} < 0,001$
	Т/Т	0	$10,01 \pm 0,19$ $p_{3,4} < 0,001$	$14,53 \pm 0,31$ $p_{2,3,4} < 0,001$
IL-1β у носителей <i>IL1B</i> С511Т	С/С	0	$11,82 \pm 0,12$	$17,61 \pm 0,13$ $p_2 < 0,01$
	С/Т	0	$14,40 \pm 0,13$ $p_3 < 0,01$	$21,84 \pm 0,19$ $p_{2,3} < 0,001$
	Т/Т	0	$13,11 \pm 0,15$ $p_3 < 0,001$	$12,21 \pm 0,34$ $p_{3,4} < 0,001$
IL-1β у носителей <i>IL1B</i> Т31С	Т/Т	$0,16 \pm 0,03$	$7,72 \pm 0,21$ $p_1 < 0,001$	$13,90 \pm 0,15$ $p_{1,2} < 0,01$
	Т/С	0	$7,75 \pm 0,21$	$20,42 \pm 0,13$ $p_{2,3} < 0,01$
	С/С	0	$14,43 \pm 0,21$ $p_{3,4} < 0,001$	$32,51 \pm 0,29$ $p_{2,3,4} < 0,001$
IL-6 у носителей <i>IL6</i> С174G	С/С	$0,34 \pm 0,13$	$4,21 \pm 0,21$ $p_1 < 0,001$	$10,09 \pm 0,53$ $p_{1,2} < 0,001$
	С/Г	$0,51 \pm 0,21$	$3,62 \pm 0,16$ $p_1 < 0,001$	$6,84 \pm 0,43$ $p_{1,2,3} < 0,001$
	Г/Г	$0,92 \pm 0,42$	$2,83 \pm 0,12$ $p_{1,3} < 0,001$	$7,42 \pm 0,49$ $p_{1,2,3} < 0,001$

Концентрация цитокина в зависимости от полиморфизма гена		Здоровые доноры, <i>n</i> = 183	Больные с мезотимпанитом, <i>n</i> = 146	Больные с эпитимпанитом, <i>n</i> = 153
TNF- α у носителей <i>TNFA</i> G308A	G/G	0,61 \pm 0,24	5,95 \pm 0,35 $p_1 < 0,001$	7,11 \pm 0,41 $p_1 < 0,001$
	G/A	0,37 \pm 0,09	3,41 \pm 0,16 $p_{1,3} < 0,001$	5,01 \pm 0,34 $p_{1,3} < 0,001$
	A/A	0,06 \pm 0,03	2,41 \pm 0,09 $p_{1,3} < 0,001$	0
IL-10 у носителей <i>IL10</i> G1082A	G/G	0,57 \pm 0,29	2,32 \pm 0,34 $p_1 < 0,001$	2,73 \pm 0,16 $p_1 < 0,001$
	G/A	0,24 \pm 0,12	1,57 \pm 0,12 $p_1 < 0,001$	1,68 \pm 0,09 $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,034$
	A/A	0,15 \pm 0,09	0,53 \pm 0,30 $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,001$	0,72 \pm 0,22 $p_3 < 0,001$
IL-10 у носителей <i>IL10</i> C592A	C/C	0,36 \pm 0,12	0,46 \pm 0,21	0,42 \pm 0,12
	C/A	0,38 \pm 0,16	0,69 \pm 0,29	0,57 \pm 0,15
	A/A	0,36 \pm 0,09	1,26 \pm 0,24 $p_1 = 0,001$ $p_3 = 0,012$	0
IL-10 у носителей <i>IL10</i> C819T	C/C	0,41 \pm 0,27	0,84 \pm 0,25	1,09 \pm 0,09
	C/T	0,47 \pm 0,12	0,92 \pm 0,18	1,32 \pm 0,18 $p_1 < 0,001$
	T/T	0,35 \pm 0,10	1,37 \pm 0,17 $p_1 < 0,001$	1,73 \pm 0,31 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,048$

П р и м е ч а н и е. Уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых доноров – p_1 , между группами больных с мезотимпанитом и эпитимпанитом – p_2 , по сравнению с носителями нормального гомозиготного генотипа – p_3 , по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа – p_4 .

Известно, что местнообразующиеся цитокины в норме в системном кровотоке не обнаруживаются или определяются в чрезвычайно низкой концентрации ввиду короткого периода их полувыведения (около 1,9 мин) [4]. По этой причине при определении модулирующего влияния однонуклеотидных замен в генах *IL1B* (C3953T, C511T, T31C), *IL6* (C174G), *IL10* (G1082A, C592A, C819T) и *TNFA* (G308A) на содержание их белковых продуктов в крови у здоровых лиц значимых различий (в зависимости от генотипа исследуемых полиморфизмов) не обнаруживалось (см. табл. 2).

Вместе с тем при ХГСО у носителей генотипов C/C (полиморфизма C3953T), C/T (полиморфизма C511T) и C/C (полиморфизма T31C) гена *IL1B* содержание IL-1 β в сыворотке крови было выше, чем в группах сравнения независимо от клинической формы заболевания (см. табл. 2). Так, у больных мезотимпанитом и эпитимпанитом, являющихся носителями гомозиготного генотипа C/C гена *IL1B* с заменой в локусе -3953, содержание IL-1 β в крови было выше на 6,0 и 30,6% и на 20,4 и 36,6% соответственно по сравнению с

его концентрацией у носителей генотипов C/T и T/T полиморфизма C3953T гена *IL1B* в надлежащих группах исследования (см. табл. 2).

У носителей генотипа C/T полиморфизма C511T гена *IL1B* уровень IL-1 β в крови в первой клинической группе (больные с мезотимпанитом) оказался на 18,1% выше, чем у больных с генотипом C/C. Во второй клинической группе (больные с эпитимпанитом) такого рода зависимость сохранялась. Содержание IL-1 β в крови у больных с гетерозиготным генотипом C/T было на 19,3 и 44,0% выше по сравнению с его концентрацией у обладателей гомозиготных генотипов C/C и T/T полиморфизма C511T гена *IL1B* (см. табл. 2).

Уровень IL-1 β в крови у носителей генотипа C/C полиморфизма T31C гена *IL1B* при туботимпанальной форме ХГСО практически в два раза превышал концентрацию цитокина в крови у обладателей других генотипов указанного полиморфизма в данной клинической группе. Содержание IL-1 β в сыворотке крови у пациентов с эпитимпано-антральной формой ХГСО, имеющих гомозиготный генотип C/C полиморфизма T31C

гена *IL1B*, было в 2,3 раза выше, чем у носителей генотипа Т/Т, и на 37,1% выше, чем у обладателей генотипа Т/С (см. табл. 2).

Кроме того, концентрация ИЛ-1β в крови у пациентов с кариозно-деструктивным процессом в среднем ухе при носительстве генотипов С/С (полиморфизма С3953Т гена *IL1B*), С/С (полиморфизма С511Т гена *IL1B*) и Т/С (полиморфизма Т31С гена *IL1B*) была соответственно в 1,6; 1,5 и 2,6 раза выше, чем у больных с мукозным течением ХГСО с соответствующими полиморфизмами гена *IL1B* (см. табл. 2).

Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у носителей гомозиготного генотипа С/С в полиморфном локусе -174 гена *IL6* превышала таковую у обладателей гомозиготного генотипа G/G на 32,7% в группе больных с мезотимпанитами и на 26,4% в группе больных с эпитимпанитами (см. табл. 2). В последнем случае (у больных с эпитимпанитом) она была также на 32,2% выше, чем у носителей генотипа С/G (см. табл. 2).

Уровень TNF-α в сыворотке крови у больных с мезотимпанитами при носительстве генотипа G/G полиморфизма G308A гена *TNFA* в 1,7 раза превышал концентрацию цитокина у обладателей генотипа G/A и в 2,5 раза – у лиц с генотипом A/A указанного полиморфизма. При этом содержание TNF-α в крови у гомозиготных по аллелю G пациентов с эпитимпанитами было на 29,5% выше, чем у носителей гетерозиготного генотипа G/A полиморфного гена *TNFA* (G308A) в этой же группе исследования (см. табл. 2).

При ХГСО у обладателей генотипа G/G полиморфного варианта G1082A гена *IL10* обеих

клинических групп обнаруживались максимальные концентрации противовоспалительного ИЛ-10 в сыворотке крови. Уровень ИЛ-10 в крови у носителей генотипа A/A в первой группе (с мезотимпанитом) был ниже в 4,3 раза, во второй группе (с эпитимпанитом) – в 3,8 раза относительно такового у носителей генотипа G/G гена *IL10* (G1082A) (см. табл. 2).

У носителей гомозиготного генотипа A/A гена *IL10* в полиморфном локусе -592 в группе больных с мезотимпанитами концентрация ИЛ-10 в крови оказалась в 2,7 раза выше по сравнению с аналогичным показателем у носителей гомозиготного генотипа С/С и в 1,8 раза выше, чем у больных с генотипом С/A полиморфизма С592A гена *IL10* (см. табл. 2).

У обладателей генотипа Т/Т полиморфного варианта С819Т гена *IL10* содержание ИЛ-10 в крови было статистически значимо выше (на 36,9%) сравнительно с его значением у носителей генотипа С/С гена только во второй клинической группе, в то время как в первой группе (у больных с мезотимпанитом) концентрация цитокина в сыворотке крови у носителей гомозиготных (нормального и мутантного) и гетерозиготного генотипов была сопоставимой (см. табл. 2).

На 10-е сут комбинированного лечения выявлялось однонаправленное увеличение содержания ИЛ-1β, ИЛ-6, TNF-α и ИЛ-10 в крови у пациентов с однонуклеотидными полиморфизмами генов *IL1B* (С3953Т, Т511С, Т31С), *IL6* (С174G), *TNFA* (G308A) и *IL10* (G1082A, С592A, С819Т) в обеих клинических группах (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Концентрация цитокинов в крови в зависимости от генотипа полиморфных вариантов генов *IL1B* (С3953Т, С511Т, Т31С), *IL6* (С174G), *TNFA* (G308A) и *IL10* (G1082A, С592A, С819Т) у здоровых доноров и больных ХГСО на 10-е сут после лечения, пг/мл, $M \pm m$

Концентрация цитокина в зависимости от полиморфизма гена		Здоровые доноры, $n = 183$	Больные с мезотимпанитом, $n = 146$	Больные с эпитимпанитом, $n = 153$
ИЛ-1β у носителей <i>IL1B</i> С3953Т	С/С	0	$16,48 \pm 0,18$ $p_5 < 0,001$	$29,37 \pm 0,34$ $p_{2,5} < 0,001$
	С/Т	0	$15,67 \pm 0,18$ $p_5 < 0,001$	$22,28 \pm 0,21$ $p_{2,3,5} < 0,001$
	Т/Т	0	$12,34 \pm 0,18$ $p_{3,4,5} < 0,001$	$16,31 \pm 0,18$ $p_{2,3,4,5} < 0,001$
ИЛ-1β у носителей <i>IL1B</i> С511Т	С/С	0	$12,74 \pm 0,11$ $p_5 < 0,001$	$18,81 \pm 0,13$ $p_{2,5} < 0,001$
	Т/С	0	$15,32 \pm 0,09$ $p_{3,5} < 0,001$	$24,59 \pm 0,21$ $p_{2,3,5} < 0,001$
	Т/Т	0	$13,49 \pm 0,08$ $p_3 = 0,003$ $p_4 < 0,001$	$14,53 \pm 0,17$ $p_{3,4,5} < 0,001$

О к о н ч а н и е т а б л . 2

Концентрация цитокина в зависимости от полиморфизма гена		Здоровые доноры, <i>n</i> = 183	Больные с мезотимпанитом, <i>n</i> = 146	Больные с эптитимпанитом, <i>n</i> = 153
IL-1 β у носителей <i>IL1B</i> T31C	T/T	0,1 \pm 0,03	8,34 \pm 0,11 $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,019$	15,81 \pm 0,21 $p_{1,2,5} < 0,001$
	T/C	0	8,23 \pm 0,31	23,16 \pm 0,26 $p_{2,3,5} < 0,001$
	C/C	0	14,88 \pm 0,16 $p_{3,4} < 0,001$	34,24 \pm 0,35 $p_{2,3,4,5} < 0,001$
IL-6 у носителей <i>IL6</i> C174G	C/C	0,34 \pm 0,13	4,54 \pm 0,07 $p_1 < 0,001$	12,46 \pm 0,34 $p_{1,2,5} < 0,001$
	C/G	0,51 \pm 0,21	4,12 \pm 0,13 $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,041$	8,73 \pm 0,31 $p_{1,2,3,5} < 0,001$
	G/G	0,92 \pm 0,42	3,59 \pm 0,08 $p_{1,3} < 0,001$ $p_4 = 0,028$ $p_5 = 0,003$	9,24 \pm 0,39 $p_{1,2,3,5} < 0,001$
TNF- α у носителей <i>TNFA</i> G308A	G/G	0,61 \pm 0,24	6,54 \pm 0,19 $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,019$	8,16 \pm 0,42 $p_{1,2,5} < 0,001$
	G/A	0,37 \pm 0,09	4,58 \pm 0,13 $p_{1,3,5} < 0,001$	6,67 \pm 0,29 $p_{1,3,5} < 0,001$
	A/A	0,06 \pm 0,03	3,68 \pm 0,04 $p_{1,3,4,5} < 0,001$	0
IL-10 у носителей <i>IL10</i> G1082A	G/G	0,57 \pm 0,3	3,42 \pm 0,11 $p_{1,5} < 0,001$	3,74 \pm 0,09 $p_{1,5} < 0,001$
	G/A	0,24 \pm 0,12	2,96 \pm 0,23 $p_{1,5} < 0,001$	2,52 \pm 0,19 $p_{1,3} < 0,001$ $p_5 = 0,001$
	A/A	0,15 \pm 0,12	1,58 \pm 0,17 $p_{1,3,4,5} < 0,001$	1,76 \pm 0,15 $p_{1,3,5} < 0,001$ $p_4 = 0,003$
IL-10 у носителей <i>IL10</i> C592A	C/C	0,36 \pm 0,12	1,35 \pm 0,32 $p_1 = 0,003$ $p_5 < 0,001$	1,12 \pm 0,19 $p_1 = 0,004$ $p_5 = 0,006$
	C/A	0,38 \pm 0,16	1,54 \pm 0,16 $p_{1,5} < 0,001$	1,21 \pm 0,24 $p_1 = 0,004$ $p_5 < 0,001$
	A/A	0,36 \pm 0,09	1,82 \pm 0,17 $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,015$	0
IL-10 у носителей <i>IL10</i> C819T	C/C	0,41 \pm 0,16	1,24 \pm 0,17 $p_1 < 0,001$	1,91 \pm 0,18 $p_{1,5} < 0,001$
	C/T	0,47 \pm 0,12	1,44 \pm 0,16 $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,034$	2,53 \pm 0,13 $p_{1,5} < 0,001$ $p_3 = 0,015$
	T/T	0,35 \pm 0,1	1,56 \pm 0,14 $p_1 < 0,001$	2,83 \pm 0,24 $p_{1,2,3,5} < 0,001$

П р и м е ч а н и е. Уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых доноров – p_1 , между группами больных с мезотимпанитом и эптитимпанитом – p_2 , по сравнению с носителями нормального гомозиготного генотипа – p_3 , по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа – p_4 , уровень статистической значимости различий до и после лечения – p_5 .

Так, в группе лиц, страдающих туботимпанальной формой ХГСО и являющихся носителями полиморфизма C3953T гена *IL1B*, уровень IL-1 β в сыворотке крови превышал исходный на 12,5; 13,4 и 18,8% соответственно у носителей генотипов C/C, C/T и T/T. В группе больных с эптитимпано-антральной формой у носителей ге-

нотипов C/C, C/T и T/T гена *IL1B* с заменой в локусе -3953 содержание цитокина после лечения увеличивалось на 22,1; 18,2 и 10,9% соответственно (см. табл. 3).

У носителей генотипов C/C и C/T в полиморфном локусе -511 гена *IL1B* в группе больных мезотимпанитом на 10-е сут комбинированного

лечения концентрация IL-1 β в сыворотке крови оказалась выше исходного уровня на 7,2 и 6,0%, а у обладателей генотипов С/С, С/Т и Т/Т полиморфизма -511 гена *IL1B* в группе пациентов с эпитимпанитом – на 6,3; 11,1 и 15,9% соответственно (см. табл. 3).

На 10-е сут лечения увеличение концентрации IL-1 β в крови отмечалось также у обладателей гомозиготных генотипов Т/Т и С/С (на 12,0 и 5,0% соответственно) и гетерозиготного генотипа Т/С (на 11,8%) полиморфного варианта Т31С гена *IL1B* во второй группе больных ХГСО и на 7,4% – у носителей генотипа Т/Т гена *IL1B* (Т31С) в группе больных мезотимпанитом (см. табл. 3).

Кроме того, после лечения содержание IL-6 в сыворотке крови у пациентов с полиморфизмом гена *IL6* (С174G) во второй группе исследования (с эпитимпанитом) повышалось сравнительно с исходным практически на 20% вне зависимости от генотипа, в то время как у больных первой группы оно увеличивалось только у носителей генотипов С/Г и Г/Г на 12,1 и 21,1% соответственно (см. табл. 3).

Концентрация TNF- α в сыворотке крови на 10-е сут лечения у носителей генотипов Г/Г, Г/А и А/А гена *TNFA* (G308A) в группе больных с мезотимпанитом увеличивалась на 9,0; 25,5 и 34,5% соответственно. В группе больных с эпитимпанитом статистически значимое повышение сывороточной концентрации TNF- α регистрировалось у обладателей генотипов Г/Г и Г/А на 12,8 и 24,8% соответственно (см. табл. 3).

Значительное повышение содержания IL-10 в крови после 10-суточного стационарного лечения обнаруживалось у пациентов с мезотимпанитом, являющихся носителями полиморфизма G1082A гена *IL10*: на 32,1% при генотипе Г/Г, на 46,9% при генотипе Г/А и на 66,4% при генотипе А/А. В группе больных с эпитимпанитом существенное увеличение уровня IL-10 в крови было зарегистрировано у обладателей генотипов Г/Г (на 27,0%), Г/А (на 33,3%) и А/А (на 59,0%) полиморфного варианта G1082A гена *IL10* (см. табл. 3).

У носителей генотипов С/С, С/А и А/А гена *IL10* (С592A) в группе больных с мезотимпанитом концентрация IL-10 в сыворотке крови после лечения превышала исходные значения на 65,9; 55,1 и 30,7% соответственно, а у обладателей гетерозиготного генотипа С/Т гена *IL10* (С819Т) – на 36,1% (см. табл. 3).

Увеличение концентрации IL-10 в крови отмечалось также у больных ХГСО второй клинической группы с генотипами С/С (на 62,5%) и С/А (на 52,8%) полиморфного варианта С592A гена *IL10*,

и у обладателей генотипов С/С, С/Т и Т/Т полиморфизма гена *IL10* в полиморфном локусе -819 (на 42,9; 47,8 и 38,8% соответственно) (см. табл. 3).

В результате сравнительного анализа содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ХГСО обеих клинических групп после комбинированного лечения обнаружено, что уровень IL-1 β в крови у носителей полиморфизмов С3953Т, С511Т и Т31С гена *IL1B* в группе больных эпитимпанитом в среднем в 1,4; 1,5 и 2,3 раза соответственно выше, чем у пациентов с мезотимпанитом. Более высокая концентрация провоспалительных цитокинов в крови, в частности IL-6 и TNF- α , зарегистрирована также у носителей генотипов С/С (на 63,5%), С/Г (на 52,8%) и Г/Г (на 61,1%) полиморфизма С174G гена *IL6* и генотипа Г/Г (на 19,8%) полиморфизма G308A гена *TNFA* в группе пациентов с эпитимпанитом по сравнению с их уровнем у носителей соответствующих генотипов аналогичных полиморфизмов генов *IL6* и *TNFA* в группе больных мезотимпанитом (см. табл. 3).

После 10-суточного курса комбинированного лечения межгрупповых различий по содержанию противовоспалительного IL-10 в сыворотке крови у пациентов с туботимпанальной и эпитимпано-антральной формами ХГСО, являющихся носителями полиморфизмов G1082A и С592A гена *IL10*, не обнаружено (см. табл. 3). Наряду с этим концентрация IL10 в сыворотке крови у носителей генотипов С/С, С/Т и Т/Т полиморфизма гена *IL10* (С819Т) в группе пациентов с эпитимпанитом была значительно выше (в 1,5; 1,7 и 1,8 раза соответственно), чем у больных мезотимпанитом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Присутствие в геноме определенных сочетаний вариантов мутантных генов может оказывать существенное влияние на степень продукции кодируемого ими белка и, как следствие, на количественное соотношение провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в крови, что является одной из главных причин дисрегуляции воспалительного ответа [5–14]. Особенности течения воспалительных заболеваний (в том числе ХГСО) определяются индивидуальной реактивностью организма и на 20–40% генетической предрасположенностью к развитию заболевания [9, 15–18].

В ходе проведенного исследования выявлено, что течение ХГСО сопровождается повышением содержания провоспалительных цитокинов

IL-1 β , IL-6 и TNF- α в сыворотке крови (см. табл. 1, 2). При этом у больных с кариозно-деструктивным течением хронического воспаления в среднем ухе оно (за исключением содержания TNF- α) было существенно выше, чем в группе сравнения. В особенности это касалось сывороточной концентрации IL-1 β , что можно объяснить следующими причинами. Во-первых, как было показано нами ранее [7, 8], присутствие у большинства лиц, страдающих эпитимпанитом (более чем в 55% случаев), «высокопродуцирующих» аллелей в генотипах гена *IL1B*, оказывающих существенное влияние на образование IL-1 β моноцитами/макрофагами, гранулоцитами и другими клетками воспаления, которыми, в свою очередь, определяются своевременность и адекватность ответной реакции организма на болезнетворный агент. Во-вторых, широким вовлечением в патологический процесс, помимо слизистой оболочки, кариозно-измененных костных структур среднего уха и присутствием холестеатомных масс, являющихся сильнейшим хемоаттрактантом для нейтрофилов и макрофагов, секретирующих IL-1 β [9].

Не менее важными представителями провоспалительных цитокинов – регуляторов пролиферации, дифференцировки и активации клеток воспаления, помимо IL-1 β , как известно, являются TNF- α и IL-6 [10, 11]. Согласно результатам настоящего исследования, содержание этих цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ХГСО значительно отличалось (было выше) от контрольных показателей без признаков нормализации на фоне стационарного лечения (см. табл. 1–3). По результатам ранее выполненных работ показано, что среди жителей Забайкальского края, как у страдающих ХГСО (в 89% случаев), так и у здоровых лиц (83%), преобладало носительство «высокопродуцирующего» аллеля G гена *TNFA* в полиморфном локусе -308. При этом генотип GG у них обнаруживался соответственно в 3,7 и 2,1 раза чаще, чем гетерозиготный генотип G/A полиморфизма гена *TNFA* (G308A). Однако различий в частоте носительства данных генотипов полиморфизма -308 гена *TNFA* у больных эпитимпанитом и мезотимпанитом не выявлено. Наличие «низкопродуцирующего» аллеля A гена *TNFA* в позиции -308 регистрировалось среди больных ХГСО и здоровых лиц только в 11 и 13% случаев. В отличие от полиморфизма гена *TNFA* (G308A) «высокопродуцирующий» аллель C гена *IL6* в полиморфном локусе -174 обнаруживался среди пациентов с ХГСО и лиц контрольной группы только в 40 и 36% случаев при отсутствии межгрупповых различий [8].

Помимо этого, Е.П. Батаевой (2014) выявлено, что повышение концентрации IL-6 и TNF- α в крови коррелирует с тяжестью течения воспалительного процесса, увеличением числа CD4+ и CD16+ клеток и концентрации IL-1 β в крови, что у пациентов с эпитимпанитом может обуславливаться стимуляцией остеокластов, вызывающих резорбцию кости в среднем ухе при кариозно-деструктивном и холестеатомном процессах у больных ХГСО [6]. Это свидетельствует о потенцировании синтеза IL-6 и TNF- α продуктами тканевого распада, другими медиаторами при условии продолжающегося воспаления [12]. Следовательно, на уровень IL-6 и TNF- α в крови у пациентов с ХГСО в большей степени оказывает влияние не полиморфизм генов, а факторы внешней и внутренней (изменение организменного гомеостаза) среды.

Контроль силы и длительности воспалительной реакции, как известно, обуславливается секрецией клетками очага воспаления и повышением концентрации в сыворотке крови противовоспалительных цитокинов, в частности IL-10, продуцируемого Т-регуляторными клетками с иммуносупрессорной активностью (Treg) и толерогенными макрофагами [13]. Наибольшее содержание данного противовоспалительного цитокина в крови выявлялось у носителей «высокопродуцирующих» аллелей гена *IL10* (G1082A, C592A, C819T) обеих клинических групп, т. е. отмечалась определенная взаимосвязь между сывороточной концентрацией IL-10 и указанными полиморфизмами гена *IL10* (см. табл. 2).

Ранее нами было показано, что носительство «высокопродуцирующего» аллеля G полиморфного варианта G1082A гена *IL10* выявляется у 42,3% больных с ХГСО, носительство «высокопродуцирующего» аллеля A полиморфизма C592A гена *IL10* – только в 28,0% случаев, а присутствие «высокопродуцирующего» аллеля T полиморфизма C819T гена *IL10* – лишь у 42,0%, что значительно реже сравнительно с их частотой у здоровых доноров (соответственно в 66,0; 30,0 и 68,0% случаев). На основании этого сделано предположение о том, что у больных ХГСО обнаруживается некоторая генетически детерминированная предрасположенность к недостаточной продукции противовоспалительного IL-10, что сказывается на реализации воспалительного ответа. Кроме того, полиморфизмы гена *IL10* ассоциировались с активностью и тяжестью течения патологического процесса в среднем ухе. Так, «высокопродуцирующий» аллель G полиморфизма -1082 гена *IL10* в группе больных эпитимпа-

нитом выявлялся в 28,8% случаев, что было в 1,9 раза реже, чем у пациентов с мезотимпанитом, и в 2,9 раза реже – чем у здоровых его носителей [7, 8].

Известно, что одним из эффектов IL-10 является подавление синтеза провоспалительных цитокинов ввиду тормозного его влияния на процессы пролиферации, дифференцировки и активации Т-лимфоцитов-хелперов типа 1 (Th1) и их цитокин-опосредованной кооперации с другими клетками воспаления. Выявленные нами различия по содержанию IL-1 β , IL6, TNF- α и IL-10 в крови у больных с мукозным и кариозно-деструктивным течением ХГСО демонстрируют явную недостаточность IL-10-зависимого противовоспалительного ответа у пациентов с хроническим эптитимпано-антральным средним отитом. Сочетание носительства «высокопродуцирующих» аллельных вариантов генов провоспалительных цитокинов с наиболее выраженным увеличением содержания их продуктов в крови у больных ХГСО, в особенности с эптитимпанитом, по всей видимости, является фактором инициации компенсаторного образования противовоспалительного IL-10, синтез которого, однако, оказывается недостаточным ввиду присутствия «низкопродуцирующих» аллелей в составе генотипов полиморфных вариантов гена *IL10*. В конечном итоге развивается более продолжительный и агрессивный воспалительный ответ как следствие цитокинового дисбаланса, в основе которого лежат повышенная секреция провоспалительного IL-1 β и низкий уровень продукции противовоспалительного IL-10.

Концентрация IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-10 в сыворотке крови у больных с эптитимпано-антральной формой ХГСО, являющихся носителями полиморфных генотипов, ассоциированных с наиболее высокими ее значениями до лечения, на 10-е сут комбинированного лечения увеличивалась в 1,2–1,3 раза относительно исходной, в то время как в группе пациентов с туботимпанальной формой болезни ее повышение было менее выраженным (см. табл. 3). Логично предположить, что причиной этому, наряду с операционной травмой при выполнении saniрующих и слухулучшающих хирургических вмешательств, может быть генетически обусловленная предрасположенность к гиперергическому варианту воспалительного ответа.

Максимальная разница относительно концентрации провоспалительных цитокинов в крови до и на 10-е сут лечения у носителей разных генотипов полиморфизма генов *IL1B*, *IL6*, *TNFA* среди

больных ХГСО достигала 24%. Поскольку после комбинированного лечения ХГСО увеличение содержания IL-10 в крови отмечалось исключительно у носителей генотипа A/A полиморфизма G1082A гена *IL10* на 58,0% в группе больных с эптитимпанитом и 65% – с мезотимпанитом, оно также не может рассматриваться только как результат купирования проявлений альтерации и экссудации при хирургическом вмешательстве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ХГСО однонуклеотидные замены в генах провоспалительных цитокинов (*IL1B*, *IL6* и *TNFA*) оказывают значимое влияние на уровень соответствующих медиаторов в сыворотке крови и, исходя из этого, опосредуют особенности патогенеза и характер клинического течения заболевания. При этом концентрация противовоспалительного IL-10 в крови в большей степени зависит от генотипа полиморфизмов G1082A и C592A гена *IL10*, чем от клинической формы заболевания. Исключением являются носители полиморфизма C819T гена *IL10*, у которых концентрация IL-10 проявляет зависимость от клинической формы заболевания (а не от генотипа) с наибольшим повышением при эптитимпаните. Сочетанное увеличение концентрации IL-10 и провоспалительных цитокинов до начала проведения и на 10-е сут комбинированного лечения у больных с туботимпанальной и эптитимпано-антральной формами ХГСО, являющихся носителями «высокопродуцирующих» аллелей полиморфных вариантов генов цитокинов, свидетельствует о генетически обусловленной предрасположенности к гиперергическому течению воспаления.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ВКЛАД АВТОРОВ

Байке Е.В. – разработка концепции и дизайна исследования, выполнение практической части исследования, анализ и интерпретация данных, написание основного текста статьи. Уразова О.И. – интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания и редактирование рукописи, утверждение для публикации рукописи.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом № 64 от 20.06.2014 г., одобренным локальным этическим комитетом при Читинской государственной медицинской академии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Симбирцев А.С., Громова А.Ю., Рыдловская А.В. Роль полиморфизма генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунитета. *Медицинский академический журнал*. 2006; 1: 144–149. [Simbirtsev A.S., Gromova A.Yu., Rydlovskaya A.V. The role of polymorphisms of genes of cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Meditinskiiy akademicheskiiy zhurnal*. 2006; 1: 144–149 (in Russ.)].
- Глазников Л.А., Пониделко С.Н., Говорун М.И. Роль генетических мутаций у больных с приобретенными формами сенсоневральной тугоухости. *Вестник оториноларингологии*. 2012; 4: 37–39. [Glaznikov L.A., Ponidelko S.N., Govorun M.I. The role of genetic mutations in the patents with the acquired forms of sensorineural impairment of hearing. *Vestnik otorinolaringologii*. 2012; 4: 37–39 (in Russ.)].
- Revai K. Association between cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory tract infection and acute otitis media. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49 (2): 257–261.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина; 1999: 608. [Jarilin A.A. Fundamentals of immunology. M.: Medicina; 1999: 608 (in Russ.)].
- Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Максимов В.Н. Комплекс генотипов цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России. *Кардиология*. 2012; 52 (7): 22–29. [Konenkov V.I. Shevchenko A.V., Prokofev V.F., Maksimov V.N. Complex of Genotypes of Cytokines as a Genetic Factor of Risk of Development of Myocardial Infarction of in European Population of Russia Men. *Kardiologiya*. 2012; 52(7): 22–29 (in Russ.)].
- Батаева Е.П. Влияние полиморфизмов генов IL-4 (C589T) и TNF- α (G308A) на содержание цитокинов у детей при пиелонефритах. Дальневосточный медицинский журнал. 2014; 1: 74–78. [Bataeva E. P. Influence polymorphism of genes IL-4 (C589T) and TNF- α (G308A) on content of cytokine in children with pyelonephritis. *Dal'nevostochnyi meditsinskiiy zhurnal*. 2014; (1): 74–78 (in Russ.)].
- Шпотин В.П., Галимзянов К.М., Еремина Н.В., Проскурин А.И. Оценка цитокинового статуса у больных хроническим гнойным средним отитом. *Цитокины и воспаление*. 2012; 11 (4): 82–84. [Shpotin V.P., Galimzyanov Kh.M., Eremina N.V., Proskurin A.I. Evaluation of cytokine status in patients with chronic purulent otitis media. *Citokiny i vospalenie*. 2012; 11(4): 82–84 (in Russ.)].
- Терскова Н.В., Вахрушев С.Г., Шнайдер Н.А. Аддитивный вклад однонуклеотидных замен гена фактора некроза опухолей- α в предрасположенность к хроническому аденоидиту. *Российская оториноларингология*. 2011; 6: 142–153. [Terskova N.V., Vakhrushev S.G., Shnayder N.A. The additive contribution of single nucleotide replacements of a tumors-necrosis factor gene to chronic adenoiditis predisposition. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2011; 6: 142–153 (in Russ.)].
- Тихомирова И.А. Хронические заболевания ЛОР органов в формировании профиля патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009: 43. [Tikhomirova I.A. Chronic diseases of ENT organs in the formation of the profile: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2009: 43 (in Russ.)].
- Власова Г.В., Егоров Л.В., Котов А.Ю., Варюшина Е.А., Симбирцев А.С. Особенности общей и местной иммунореактивности у детей с хроническими средними отитами. *Цитокины и воспаление*. 2005; 4 (4): 39–44. [Vlasova G.V., Egorov L.V., Kotov A.Ju., Varjushina E.A., Simbircev A.S. Features of systemic and local immune reactivity in children with chronic otitis media. *Citokiny i vospalenie*. 2005; 4(4): 39–44 (in Russ.)].
- Устинович А.А., Войтович Т.Н., Устинович К.Н. Вклад наследственных факторов в развитие острых средних отитов у новорожденных и детей первых месяцев жизни. *Медицинский журнал*. 2013; 2: 115–118. [Ustinovich A.A., Voitovich T.N., Ustinovich K.N. The degree of hereditary factors on the incidence of otitis media in neonates and children during the first months of life. *Medicinskij zhurnal*. 2013; 2: 115–118 (in Russ.)].
- Байке Е.В., Байке Е.Е. Полиморфизм генов IL-1 β , IL-6, IL-10 и TNF- α у больных разными формами хронического гнойного среднего отита. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4. URL: <http://www.science-education.ru/127-21205>. [Bajke E.V., Bajke E.E. Gene polymorphisms of IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with different forms of chronic purulent otitis media. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*. 2015; 4. URL: <http://www.science-education.ru/127-21205> (in Russ.)].
- Байке Е.В., Витковский Ю.А. Частота полиморфизма генов IL-1 β , IL-6, IL-10 и TNF- α у больных хроническим гнойным средним отитом. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015; 1: 94–98. URL: <http://medacadem.chita.ru/zmv>. [Bajke E.V., Vitkovskij Ju.A. Genes polymorphisms of IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α in patients of chronic purulent otitis media. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2015; 1: 94–98. URL: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (in Russ.)].
- Cheron A., Monneret G., Landelle C. Low monocyte HLA-DR expression and risk of secondary infection. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2010; 29 (5): 368–376.
- Lukaszewicz A.C., Faivre V., Payen D. Is monocyte HLA-D expression monitoring a useful tool to predict the risk of secondary infection? *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76 (9): 737–743.

16. Shenkman B., Solpov A., Vitkovsky Yu. CD4+ lymphocytes require platelet for adhesion to immobilized fibronectin in flow: Role of $\beta 1$ (CD29)-, $\beta 2$ (CD18) related integrins and non-integrin receptors. *Cellular Immunology*. 2006; 1 (11): 423.
17. Gouel-Cheron A., Allaouchiche B., Guignant C., Davin F., Floccard B., Monneret G. et al. Early interleukin-6 and slope of monocyte human leucocyte antigen-DR: a powerful association to predict the development of sepsis after major trauma. *J. PLoS One*. 2012; 7 (3): 3309.
18. Vasilescu A., Heath S.C., Ivanova R. Genomic analysis of Th1-Th2 cytokine genes in an AIDS colon: identification of IL4 and IL10 haplotypes associated with the disease progression. *Genes and Immunity*. 2003; 4: 441–449.

Поступила в редакцию 20.10.2017

Утверждена к печати 06.02.2018

Байке Елена Викторовна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра оториноларингологии, ЧГМА, г. Чита; докторант кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, профессор, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Байке Елена Викторовна, e-mail: elenabayke@yandex.ru.

УДК 616.284-002.2/.3-06:575.174.015.3

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-24-35

For citation: Bayke E.V., Urazova O.I. The cytokine profile of blood in dependence on polymorphism of cytokine genes in patients with chronic purulent otitis media. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (1): 24–35.

The cytokine profile of blood in dependence on polymorphism of cytokine genes in patients with chronic purulent otitis media

Bayke E.V.^{1,2}, Urazova O.I.²

¹ Chita State Medical Academy
39a, Gorkogo Str., Chita, 672090, Russian Federation

² Siberian State Medical University
2, Moskow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

The goal is to reveal features of changes in the ratio of cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and IL-10 in blood depending on polymorphism of genes *IL1B*, *IL6*, *TNFA* and *IL10* at different clinical forms of chronic inflammation of the middle ear in the stage of exacerbation before treatment and on the 10th day of treatment.

Materials and methods. A total of 299 patients (129 men and 170 women) with chronic purulent otitis media were examined: 146 with tubotympanic form and 153 with epitympanoantral form. The control group included 183 relatively healthy donors, comparable to those of 299 patients by sex and age. Human genomic DNA was isolated from the blood by a standard method and was analyzed with the use of the polymerase chain reaction (PCR) in real-time. The concentration of cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and IL-10 in blood was measured by solid-phase enzyme-linked assay before and after 10 days of treatment. Statistical processing of the obtained data was performed using software package STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). The critical level of significance when testing statistical hypotheses was taken to be less than 0.05.

Results. In patients with chronic purulent otitis media, an increase in the concentration of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the blood varies depending on polymorphism of genes *IL1B* (-3953, -511, -31), *IL6* (-174), *TNFA* (-308) and the clinical form of the disease. The concentration of IL-10 in the blood depends more on the polymorphism of the *IL10* gene (-1082, -592) than on the clinical form of the disease. The combined increase of concentration of IL-10 and proinflammatory cytokines in the blood before the beginning and on the 10th day

of combined treatment of patients with tubotympanic and epitympanoantral forms of chronic purulent otitis media, in carriers of high-producing alleles inflammatory cytokines of polymorphic variants of genes *IL1B*, *IL6* and *TNFA*, indicates a genetic predisposition to hyperergic the course of inflammation.

Key words: cytokines, genetic polymorphism, chronic purulent otitis media.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

All patients signed an informed consent to participate in the study in accordance with Protocol No. 64 of June 20, 2014, approved by the local ethics committee under the Chita State Medical Academy.

Received 20.10.2017

Accepted 06.02.2018

Bayke Elena V., PhD, Assistant, Otolaryngology Department, Chita State Medical Academy, Doctoral Student, Pathophysiology Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Urazova Olga I., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Pathophysiology Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Bayke Elena V.**, e-mail: elenabayke@yandex.ru.