

УДК 616-002.5-053.2:575.224.234:612.017.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-28-33

Полиморфный вариант гена *IFNG* и уровень антиген-специфической продукции интерферона- γ у детей

М.А. Плеханова¹, А.П. Ткачук², Ю.И. Пацула³, С.В. Смердин¹¹ Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Москва, Россия;² Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия;³ Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций, Омск, Россия

Цель: оценка уровня продукции интерферона- γ (ИФН- γ) после стимуляции специфическими антигенами при полиморфном варианте (Т-1488С) гена *IFNG* у детей. **Материал и методы.** С 2014 по 2018 гг. проведено проспективное поперечное исследование 169 детей до 18 лет, из них 81 – с туберкулезом, 72 – с латентной туберкулезной инфекцией и 16 – неинфицированных. **Результаты.** Установлено, что полиморфный вариант гена *IFNG* (Т-1488С) связан с туберкулезом, и его гетерозиготный генотип может рассматриваться в качестве маркера высокого риска заболевания. **Заключение.** Полиморфный вариант гена *IFNG* (Т-1488С) ассоциирован с различной выраженностью иммунного ответа против отдельных специфических антигенов – по оценке уровня индуцированного ИФН- γ , который снижался при гетерозиготном и гомозиготном генотипах по аллелю С. Наличие гомозиготного генотипа по аллелю Т ассоциировалось с высоким уровнем продукции ИФН- γ после специфической стимуляции у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, ген интерферона- γ , специфический иммунный ответ, антигены микобактерии туберкулеза

Поступила в редакцию 29.12.2020 г. Получена после доработки 11.01.2021 г.

Для цитирования: Плеханова М.А., Ткачук А.П., Пацула Ю.И., Смердин С.В. Полиморфный вариант гена *IFNG* и уровень антиген-специфической продукции интерферона- γ у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:28–33. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-28-33

Для корреспонденции: Плеханова Мария Александровна – д-р мед. наук, доцент, заместитель главного врача по научно-клинической работе Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера (127055, г. Москва, пл. Борьбы, 11/1); ORCID: 0000-0003-1687-7598; e-mail: dina-plus@mail.ru

Polymorphic variant of the *IFNG*-gene and the level of antigen-specific production of interferon- γ among children

М.А. Plekhanova,¹ А.Р. Tkachuk,² U.I. Patsula,³ S.V. Smerdin¹¹ Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Moscow, Russia; ² Federal Research Center of N.F. Gamaleiof Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia; ³ Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russia

Objective: The assessment of the level of interferon- γ (IFN- γ) production after stimulation by specific antigens in case of a polymorphic variation of (T-1488C) *IFNG* gene among children. **Methods:** From 2014 to 2018 prospective cross-sectional study of 160 children under 18 years old was conducted. 81 of them had tuberculosis, 72 – latent tuberculosis infection and 16 – non-infected. **Results:** It was determined that polymorphic variation of (T-1488C) *IFNG* gene is connected with tuberculosis and its heterozygous genotype can be considered as a marker of a high risk of a disease. **Conclusions:** Polymorphic variation of (T-1488C) *IFNG* gene is associated with the different level of immune response against separate specific antigens – according to the assessment of the level of induced IFN- γ which decreased in case of heterozygous and homozygous genotype for an allele C. The existence of homozygous genotype for an allele T was associated with the high level of IFN- γ production after specific stimulation among the children having latent tuberculosis infection.

Keywords: tuberculosis, latent tuberculosis infection, interferon- γ gene, specific immune response, antigens of tuberculosis mycobacterium

Received 29 December 2020; Revised 11 January 2021

For citation: Plekhanova MA, Tkachuk AP, Patsula UI, Smerdin SV. Polymorphic variant of the *IFNG*-gene and the level of antigen-specific production of interferon- γ among children. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:28–33. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-28-33

Corresponding author: Maria A. Plekhanova, MD, PhD, associate professor, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary (11/1 Borby Sq., Moscow, 127055, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-1687-7598; e-mail: dina-plus@mail.ru

В защите организма человека от туберкулеза немаловажная роль может принадлежать генетическим факторам, в том числе регулируемыми иммунные механизмы [1–4]. В последние годы шел поиск генов, вызывающих нарушения при туберкулезе на уровне

врожденного и адаптивного иммунитета [5–10]. В формировании адекватного иммунного ответа против патогенов чрезвычайно важны межгенные и внутригенные взаимодействия, дестабилизация которых может приводить к неблагоприятным исходам заболеваний.

Прежде всего, это касается генов регуляторных молекул, обеспечивающих начальные этапы воспалительной реакции: распознавание патогена, проведение внутриклеточного активационного сигнала и синтез медиаторов воспалительной реакции, в состав которых входят и цитокины [11]. Мутации генов некоторых цитокинов, играющих важную роль в механизмах иммунологической защиты против микобактерий, а также мутации генов, кодирующих рецепторы к этим цитокинам, могут иметь значение в формировании предрасположенности к туберкулезу. Большое внимание здесь уделяется изучению роли полиморфизмов гена *IFNG*, кодирующего выработку интерферона- γ (ИФН- γ) [11, 12]. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о важности клеточного иммунитета и ИФН- γ в базовой устойчивости организма к микобактериям, но полностью не раскрывают механизмы развития туберкулезной инфекции [8]. В этом контексте важна идентификация генетических факторов риска, например, полиморфных вариантов гена *IFNG* [7, 9], которая позволит приблизиться к расшифровке основ патогенеза данного инфекционного заболевания. Перспективным для оценки риска развития туберкулеза считается полиморфный вариант T-1488C гена *IFNG*, так как наличие данной мутации может сказываться на продукции регуляторного белка [5].

Цель настоящей работы: оценка уровня продукции ИФН- γ после стимуляции специфическими антигенами при полиморфном варианте (T-1488C) гена *IFNG* у детей.

Материал и методы

Проспективное поперечное исследование выполнено с 2014 по 2018 гг. на базах Специализированной детской туберкулезной клинической больницы, Клинического противотуберкулезного диспансера и Городской детской клинической больницы № 2 им. В.П. Бисяриной г. Омска. Иммунологические и молекулярно-генетические исследования проведены в Омском научно-исследовательском институте природно-очаговых инфекций. Дизайн работы одобрен этическим комитетом ОмГМА (протокол № 51 от 10.10.2012 г.). От родителей или законных представителей детей было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В нем приняли участие 169 детей в возрасте до 18 лет, из них 81 – с туберкулезом (1-я группа), 72 – с латентной туберкулезной инфекцией (2-я группа), и 16 – неинфицированных микобактериями (3-я группа, контроль). Во всех случаях проводилась комплексная оценка состояния здоровья. Обследование включало стандартные общеклинические, клиничко-рентгенологические и лабораторные методы согласно приказу МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. и клиническим рекомендациям по латентной туберкулезной инфекции [13]. Оценку чувствительности к туберкулину (ППД-Л) по

пробе Манту с двумя туберкулиновыми единицами и к препарату «Диаскинтест» (аллерген туберкулезный рекомбинантный, CFP10-ESAT6, 0,2 мкг) проводили в динамике и на момент включения в исследование. Вакцинацию БЦЖ или БЦЖ-М оценивали, как результативную при наличии рубца размером 4 мм и более и поствакцинальной аллергии.

Определение уровня ИФН- γ , спонтанного и стимулированного специфическими антигенами, в цельной крови [14] проводили во всех случаях. Для количественной оценки использовали тест-системы для иммуноферментного анализа, предназначенные для детекции ИФН- γ в супернатантах (производитель «Вектор-Бест», Россия). Результат оценивали в абсолютных величинах (пг/мл) и по индексу стимуляции. Всем детям провели молекулярно-генетические исследования: выделение ДНК и генотипирование полиморфных маркеров T-1488C гена *IFNG* (rs2069705). ДНК выделяли из периферической крови согласно инструкции набора «ДНК-кровь» с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Использовали наборы для полимеразной цепной реакции в модификации FLASH (производитель «ТестГен», Россия) и амплификатор iQ5 (производитель BioRad, США). Во всех случаях частота встречаемости генотипа T-1488C полиморфного варианта гена *IFNG* среди детей Омской области при оценке равновесия по закону Харди–Вайнберга соответствовала ожидаемой.

Для статистической обработки полученных данных применялись методы статистического анализа посредством пакета программ OpenEpi 3, Statistica 6 и StatPlusPro 5.9.8. При нормальном распределении переменных определяли средние, их стандартные ошибки и 95 %-ный доверительный интервал (95 % ДИ), при распределении, отличном от нормального – медиану (Me), верхний и нижний квартили (Q_{25} и Q_{75}). Достоверность различий при нормальном распределении оценивали по критерию Стьюдента и по критериям для множественных сравнений. Использовали однофакторный дисперсионный анализ и непараметрические критерии Манна–Уитни (U), Краскела–Уоллиса (H), Пирсона (χ^2). Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Анализ связи нескольких признаков осуществляли с помощью подсчета коэффициента корреляции Спирмена. Для классификации информации при формировании групп по качественному и количественному сходству применяли кластерный анализ. Оценивали чувствительность и специфичность диагностических тестов с 95 % ДИ, а также риски (коэффициент риска) и отношение шансов (ОШ).

Результаты исследования

В ходе анализа распределения генотипов полиморфного гена *IFNG* среди детей, больных туберкулезом (1-я группа), и здоровых (2-я и 3-я группы) была установлена связь с этой инфекцией гетерозиготного

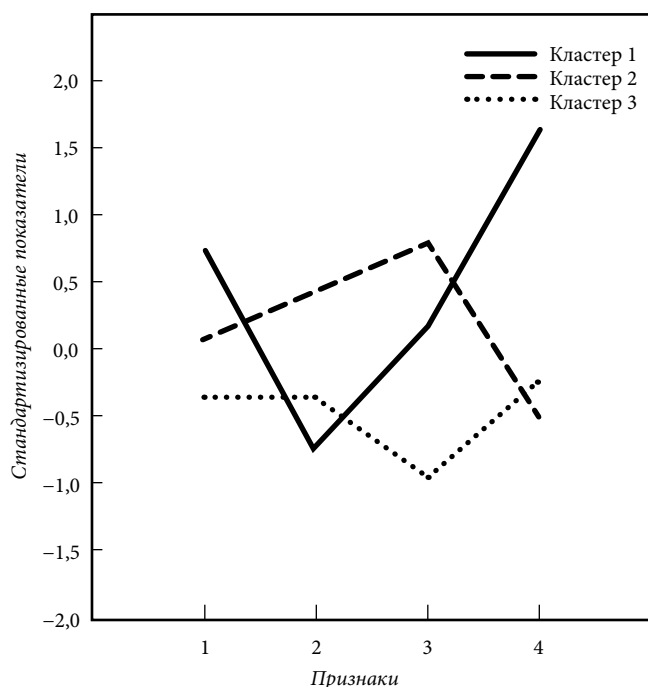


Рис. 1. Кластерный анализ результативности вакцинации БЦЖ или БЦЖ-М в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *IFNG* у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции.

Признаки: 1 – результативность вакцинации (0 – мало- или неэффективная, 1 – эффективная); 2 – возраст от 2 до 11 лет; 3 – генотип (1 – TC, 2 – TT, 3 – CC); 4 – уровень ИФН-γ, индуцированный CFP32B.

генотипа: ОШ=1,885 (95 % ДИ: 1,019–3,487, $p=0,022$). Для оценки значимости гетерозиготности в развитии инфекции был рассчитан показатель относительного риска у носителей данного генотипа – 1,688 (95 % ДИ: 1,218–2,339), ОШ=4,667 (95 % ДИ: 1,236–17,62, $p=0,008$). Уточняя взаимосвязь генотипов с заболеванием, провели сравнение результатов у детей, не инфицированных микобактериями туберкулеза (3-я группа), и при этом обнаружили достоверные различия как по гетерозиготному, так и по гомозиготному генотипу по аллелю Т полиморфного участка гена: $\chi^2=5,887$ ($p=0,008$) и $\chi^2=4,689$ ($p=0,015$), соответственно.

Считается, что среди детей с латентной туберкулезной инфекцией в течение первого года инфицирования в 5 % случаев возникает туберкулез [15]. На нашем материале риск заболеть составил 51,33 % (ОШ=1,574, 95 % ДИ: 0,687–3,607). При этом предотвратить развитие туберкулеза среди детей с высоким риском заболевания (гетерозиготный генотип) возможно в 18,9 % случаев (а с учетом верхнего уровня 95 % ДИ – до 43,7 % случаев).

Учитывая полученные результаты, указывающие на то, что полиморфный вариант гена *IFNG* оказывает влияние на адаптивный иммунитет к туберкулезной инфекции, были проведены исследования для оценки взаимосвязи результативности вакцинации против туберкулеза у детей с различными генотипами: определили частоту встречаемости генотипов полиморфного варианта T-1488C гена *IFNG* у детей,

вакцинированных БЦЖ или БЦЖ-М, в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции. Установлено, что наиболее значимым для риска низкой результативности вакцинации был гетерозиготный генотип: риск мало- или неэффективной вакцинации составил 59,4 % (95 % ДИ: 42,2–74,6 %). Среди детей, инфицированных микобактериями туберкулеза в раннем возрасте, был выделен еще один генотип полиморфного гена *IFNG*, обуславливающий низкую результативность вакцинации – гомозиготность по аллелю С с ОШ=2 (95 % ДИ: 0,500–7,996). Для уточнения связи вакцинации против туберкулеза и генетических показателей риска провели кластерный анализ, было сформировано три кластера. Первый характеризовался высокой результативностью вакцинации и был ассоциирован с гомозиготным генотипом по аллелю Т, высоким уровнем продукции ИФН-γ, индуцированного специфическим антигеном CFP32B. Второй и третий кластеры отличались низкой результативностью вакцинации, которая была связана со снижением продукции индуцированного ИФН-γ и генотипами ТС и СС полиморфного варианта гена *IFNG* (рис. 1). Дисперсионный анализ показал, что все признаки вносили значимый вклад в формирование поствакцинального иммунитета: ТТ генотип – $F=24,368$ ($p=0,000001$), высокий уровень продукции ИФН-γ, индуцированный CFP32B – $F=21,128$ ($p=0,000004$), ранний возраст детей – $F=3,87$ ($p=0,034$).

Для проверки связи полиморфного варианта гена *IFNG* (T-1488C) с интенсивностью продукции его цитокина проведена оценка спонтанного уровня ИФН-γ независимо от стадии туберкулезной инфекции. Установлено, что уровень спонтанной продукции этого интерферона не зависел от типа полиморфного гена *IFNG* ($H=0,039$, $p=0,983$).

С целью выявления связи генотипов полиморфного варианта T-1488C гена *IFNG* с уровнем продукции ИФН-γ после стимуляции специфическими антигенами (CFP32B, Rv2660c, ESAT6, Ag85a, ESAT6-CFP10) и туберкулиновой реактивностью при развитии туберкулеза провели оценку уровня индуцированного ИФН-γ в 1-й и 2-й группах детей в зависимости от генотипов (табл.).

Оценивая взаимосвязь генотипов с интенсивностью иммунологических реакций при развитии туберкулезной инфекции, мы отметили значимые различия в формировании ответа между детьми с латентной туберкулезной инфекцией и с клинически манифестным заболеванием: $H_{\text{ПД-Л}}=16,548$ ($p=0,005$), $H_{\text{CFP32B}}=14,698$ ($p=0,012$), $H_{\text{Rv2660c}}=16,923$ ($p=0,005$), $H_{\text{ESAT6}}=13,24$ ($p=0,021$), $H_{\text{Ag85a}}=12,682$ ($p=0,027$), $H_{\text{ESAT6-CFP10}}=67,165$ ($p=0,000$). Так, при развитии туберкулеза продукция цитокина у лиц с гомозиготным по аллелю С генотипом и с гетерозиготным генотипом снижалась. При латентной инфекции, несмотря на тенденцию к снижению уровня индуцированного ИФН-γ при гомозиготном по аллелю С генотипе, значимых различий установлено не было. Связи генотипов с туберкулиновой

Таблица

Уровень продукции индуцированного ИФН- γ в цельной крови в зависимости от генотипов полиморфного варианта T-1488C гена IFNG у детей с туберкулезом и латентной туберкулезной инфекцией

Антиген	Уровень ИФН- γ (пг/мл) в 1-й группе, генотипы						H*	Уровень ИФН- γ (пг/мл) во 2-й группе, генотипы						H*						
	TT (n=23)			TC (n=42)				CC (n=16)			TT (n=24)				TC (n=29)			CC (n=19)		
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅		Me	Q ₂₅ -Q ₇₅			Me	Q ₂₅ -Q ₇₅		Me	Q ₂₅ -Q ₇₅			Me	Q ₂₅ -Q ₇₅		Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	
ППД-Л	1478,7	799-1297	1001,6	698-1200	1239,9	537,5-1250,5	5,874 (p=0,053)	915,4	206,5-1155	857,8	234-1151	694,5	256-387	0,106 (p=0,948)						
CFP32B	121,2	22-147	69,8	10,2-68	59,2	17,4-70,5	7,030 (p=0,030)	172,5	53-236	172,0	13,8-277	89,3	11,7-77	5,075 (p=0,079)						
Rv2660c	150,9	45-222	102,6	12,2-83	147,7	25-117	8,878 (p=0,012)	229,3	52-330	262,2	37,7-326,5	122,0	67-132	2,715 (p=0,257)						
ESAT6	132,1	25-216	101,5	10,9-57,4	85,1	22,5-126	8,462 (p=0,015)	163,2	37,7-245,5	193,6	15-190	159,6	17,5-76	3,392 (p=0,183)						
Ag85a	123,9	14,3-132	65,0	0,2-40	42,1	1,1-46	8,125 (p=0,017)	165,2	17,5-216	179,4	10,5-154	83,4	11,5-220	0,858 (p=0,651)						
ESAT6-CFP10	667,9	213-1265	440,4	139-761	379,4	123,5-305	3,102 (p=0,212)	119,5	9,6-127	105,1	9,3-146	30,4	7,9-15	3,340 (p=0,188)						

* Критерий Краскала-Уоллиса.

реактивностью (чувствительностью) у детей ни в тестах *in vivo*, ни в тестах *in vitro* установлено не было, как на стадии латентной инфекции ($H_{in vivo}=1,590$, $p=0,452$; $H_{in vitro}=0,106$, $p=0,948$), так и на стадии заболевания ($H_{in vivo}=1,062$, $p=0,588$; $H_{in vitro}=5,874$, $p=0,053$).

Кластерный анализ показателей у представителей 1-й и 2-й групп позволил в зависимости от генотипов полиморфного варианта T-1488C гена IFNG и уровня продукции ИФН- γ выделить три кластера наблюдений.

Первый и третий кластеры формировали признаки, которые характеризовали ситуацию при развитии туберкулеза. Первый вариант был связан с гомозиготным по аллелю С генотипом полиморфного варианта гена и со снижением уровня продукции ИФН- γ при стимуляции белками ранней стадии туберкулезной инфекции (CFP32B, Rv2660c, ESAT6, Ag85a) при сохранении более выраженного ответа на гибридный белок ESAT6-CFP10, чем в третьем кластере. Третий вариант был связан с гетерозиготным генотипом и снижением ответа на белки ранней стадии туберкулезной инфекции при сохранении менее выраженной реакции на ESAT6-CFP10. Второй кластер формировали признаки, которые характеризовали ситуацию при латентной туберкулезной инфекции: для нее было характерно наличие гомозиготного по аллелю Т генотипа и высокий уровень продукции ИФН- γ на стимуляцию белками ранней стадии туберкулезной инфекции при низком ответе на гибридный белок (рис. 2).

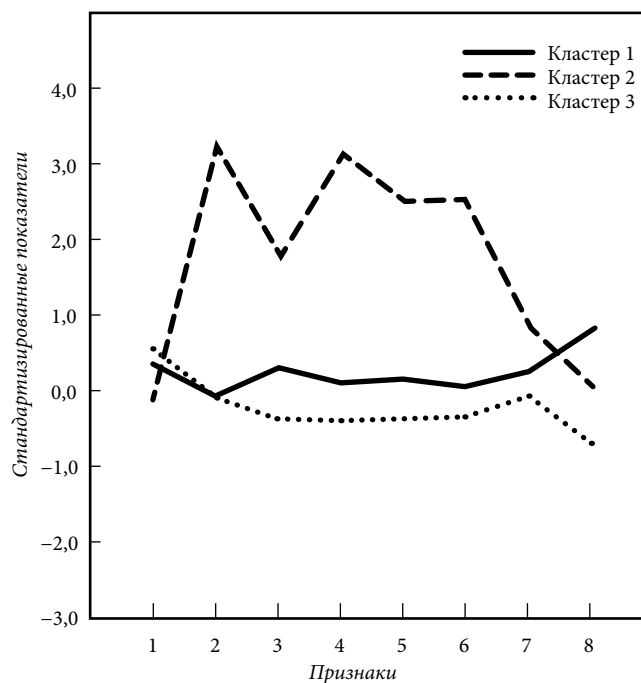


Рис. 2. Кластерный анализ уровня ИФН- γ , индуцированного специфическими антигенами (индекс стимуляции – и.с.), в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена IFNG у детей с туберкулезом и латентной туберкулезной инфекцией. Признаки: 1 – группы (туберкулез – 3, латентная туберкулезная инфекция – 2); 2 – уровень ИФН- γ , индуцированный ППД-Л, и.с.; 3 – уровень ИФН- γ , индуцированный CFP32B, и.с.; 4 – уровень ИФН- γ , индуцированный Rv2660c, и.с.; 5 – уровень ИФН- γ , индуцированный ESAT6, и.с.; 6 – уровень ИФН- γ , индуцированный Ag85a, и.с.; 7 – уровень ИФН- γ , индуцированный ESAT6-CFP10, и.с.; 8 – генотип: 1 – TC, 2 – TT, 3 – CC.

Дисперсионный анализ показал значимый вклад следующих признаков в развитие туберкулезной инфекции: генотипов полиморфного гена *IFNG* (T-1488C) – $F=77,874$ ($p=0,000$), туберкулина – $F=73,445$ ($p=0,000$) и белков ранней стадии туберкулезной инфекции: Rv2660c – $F=102,137$ ($p=0,000$), Ag85a – $F=69,722$ ($p=0,000$), ESAT6 – $F=46,857$ ($p=0,000$), CFP32B – $F=24,065$ ($p=0,000$). Менее значимый вклад вносил гибридный белок ESAT6-CFP10 – $F=3,676$ ($p=0,028$).

Обсуждение полученных данных

Известно, что до развития манифестного заболевания туберкулезная инфекция длительное время протекает бессимптомно, и ее можно выявить только с помощью иммунологического тестирования [9]. При этом не исключена роль в формировании определенных фенотипов иммунного ответа на туберкулезную инфекцию и генетических факторов [7]. Учитывая, что ИФН- γ – один из ключевых цитокинов иммунного ответа, связанных с туберкулезной инфекцией, мы посчитали необходимым обратить внимание на ген, регулирующий его продукцию [5]. Необходимо подчеркнуть, что публикаций по исследованию данного полиморфизма у детей с туберкулезом или латентной туберкулезной инфекцией на момент планирования настоящего исследования найдено не было. При оценке функциональной значимости полиморфного варианта гена *IFNG* (T-1488C) в механизмах иммунологической защиты против микобактерий было установлено, что маркером высокого риска возникновения туберкулеза служит гетерозиготный генотип. По нашим данным, гомозиготный по аллелю Т генотип связан с протективным противотуберкулезным иммунитетом, а гетерозиготный и гомозиготный по аллелю С генотипы полиморфного варианта гена *IFNG* (T-1488C) можно рассматривать в качестве дополнительного фактора снижения защитного уровня специфического иммунитета.

Полученные нами результаты по оценке значимости полиморфизма гена *IFNG* для туберкулезной инфекции позволили установить, что гетерозиготный генотип полиморфного варианта T-1488C гена *IFNG* определялся и у части детей с латентной туберкулезной инфекцией (40,3 %). Возможно отсутствие факторов риска заболевания, влияющих на эпигенетические процессы, могли бы объяснить факт отсутствия туберкулеза у данных пациентов. Рассчитанный предотвращенный риск развития заболевания у детей с латентной туберкулезной инфекцией может быть реализован в 43,7 % случаев. Этот факт может служить важным аргументом для обоснования профилактических мероприятий среди детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, в том числе для профилактической противотуберкулезной терапии.

Оценивая результативность вакцинации (важной составляющей противотуберкулезного иммунитета у детей раннего возраста) и ее связь с мутацией изучаемого

гена, мы подтвердили протективное действие генотипа ТТ, а гетерозиготный генотип полиморфного варианта гена *IFNG* (T-1488C) можно рассматривать в качестве дополнительного фактора риска низкой результативности вакцинации БЦЖ или БЦЖ-М (рис. 1).

Проведенное исследование позволило установить связь генотипов полиморфного варианта T-1488C гена *IFNG* с уровнем продукции ИФН- γ после стимуляции специфическими антигенами (CFP32B, Rv2660c, ESAT6, Ag85a, ESAT6-CFP10). Впервые было определено, что полиморфизм этого гена ассоциирован с различной выраженностью иммунного ответа против отдельных антигенов микобактерий (табл.). Так, при формировании заболевания у детей гетерозиготный генотип был связан с низким уровнем индуцированного ИФН- γ , что обуславливало развитие туберкулеза. Наличие гомозиготного генотипа по аллелю Т ассоциировалось с высоким уровнем продукции ИФН- γ после специфической стимуляции, что также подтверждало протективную роль генотипа ТТ, а связанные с ним выраженные реакции на специфические антигены могли свидетельствовать о формировании адекватного противoinфекционного иммунитета.

Таким образом, можно утверждать, что выделен еще один генетический маркер развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией. Определена связь гетерозиготного и гомозиготного по аллелю С генотипов при полиморфном варианте гена *IFNG* (T-1488C) со снижением продукции ИФН- γ и развитием манифестной инфекции, а гомозиготного генотипа по аллелю Т – с высоким уровнем продукции ИФН- γ на стимуляцию белками ранней стадии туберкулеза и с развитием латентной инфекции.

Заключение

Оценивая функциональную значимость полиморфного варианта гена *IFNG* (T-1488C) в механизмах иммунологической защиты против микобактерий и определении предрасположенности к туберкулезу, мы установили, что маркером высокого риска развития туберкулеза у детей можно считать гетерозиготный генотип полиморфного варианта T-1488C гена *IFNG*. Определено, что данный полиморфный вариант гена ассоциирован с различной выраженностью иммунного ответа против отдельных специфических антигенов при оценке уровня индуцированного ИФН- γ , который снижался при гетерозиготном генотипе у детей, больных туберкулезом. А наличие гомозиготного по аллелю Т генотипа ассоциировалось с высоким уровнем продукции ИФН- γ после специфической стимуляции у детей с латентной туберкулезной инфекцией, что могло свидетельствовать о его протективной роли.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература/References

1. Majorov KB, Eruslanov EB, Rubakova EI, Kondratieva TK, Apt AS. Analysis of cellular phenotypes that mediate genetic resistance to tuberculosis using a radiation bone marrow chimera approach. *Infect Immunology*. 2005;73(9):6174–8.
2. Delbridge LM, O'Riordan MX. Innate recognition of intracellular bacteria. *Curr Opin Immunol*. 2007;19(1):10–6.
3. Greenberg S, Grinstein S. Phagocytosis and innate immunity. *Curr Opin Immunol*. 2002;14(1):136–45.
4. Van den Berg TK, Yoder JA, Litman GW. On the origins of adaptive immunity: innate immune receptors join the tale. *Trends Immunol*. 2004;25(1):11–6.
5. Ожегова Д.С. Функциональная вариабельность генов подверженности инфекционным заболеваниям: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2009. [Ozhogova DS. *Funkcionalnaya variabelnost genov podverzhennosti infekcionnym zabolevaniyam*: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tomsk; 2009 (In Russ).]
6. Hasan Z, Jamil B, Ashraf M, Islam M, Dojki M, Irfan M, et al. Differential live Mycobacterium tuberculosis, M. bovis BCG-, recombinant ESAT6-, and culture filtrate protein 10-induced immunity in tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16(7):991–8.
7. Baghdadi JEI, Grant AV, Sabri A, Azbaoui SEI, Zaidi H, Cobat A, et al. Génétique humaine de la tuberculose. *Pathologie-biologie (Paris)*. 2013;61(1):11–6.
8. Abel L, El-Baghdadi J, Bousfiha AA, Casanova JL, Schurr E. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road [Electronic resource]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2014;369(1645). doi: 10.1098/rstb.2013.0428
9. Cliff JM, Kaufmann SH, McShane H, van Helden P, O'Garra A. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood. *Immunol Rev*. 2015;264(1):88–102.
10. Alcaïs A, Fieschi C, Abel L, Casanova JL. Tuberculosis in children and adults: Two distinct genetic diseases. *J Exp Med*. 2005;202(12):1617–21.
11. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. *Цитокины и воспаление*. 2005;4(1):3–10. [Simbircev AS, Gromova AYU. *Funkcionalnyj polimorfizm genov regulatorynyh molekul vospaleniya*. *Citokiny i vospalenie*. 2005;4(1):3–10 (In Russ).]
12. Pereira CB, Palaci M, Leite OH, Duarte AJ, Benard G. Monocyte cytokine secretion in patients with pulmonary tuberculosis differs from that of healthy infected subjects and correlates with clinical manifestations. *Microb Infect*. 2004;6:25–33.
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: Здоровье человека, 2015. [Federalnye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu latentnoj tuberkuleznoj infekcii u detej. Moscow: Zdorovye cheloveka; 2015 (In Russ).]
14. Патент РФ на изобретение № 2586279 от 10.06.2016 г. Бюл. № 16. Плеханова М.А., Пацула Ю.И., Аксенова В.А., Кривцова Л.А., Лунин В.Г., Ткачук А.П., Гинцбург А.Л. Способ оценки активности туберкулезной инфекции у детей и подростков. [Patent RF na izobretenie No. 2586279, 10.06.2016. Byul. No. 16. Plekhanova MA, Pacula YUI, Aksenova VA, Krivcova LA, Lunin VG, Tkachuk AP, Gincburg AL. Sposob ocenki aktivnosti tuberkuleznoj infekcii u detej i podrostkov (In Russ).] URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2586279> (Accessed 31 October 2019).
15. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management [Electronic resource]. World Health Organization. 2018. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239eng.pdf;jsessionid=6D1BB246312B378ACFEBF9BFFAFEB0ED?sequence=1> (Accessed 18 May 2018).