

Байке Е.В.^{1,2}, Уразова О.И.²

Полиморфизм генов цитокинов как фактор предрасположенности к развитию хронического гнойного среднего отита

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672090, г. Чита, Россия, ул. Горького, 39а;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, Россия, Московский тракт, д. 2

В последние десятилетия распространенность хронического гнойного среднего отита (ХГСО) заметно выросла. Значительная роль при воспалении, в том числе в патогенезе ХГСО, отводится клеточным медиаторам — цитокинам. Доказана роль полиморфизма генов цитокинов в развитии заболеваний, ассоциированных с воспалительными процессами. **Цель работы** — проанализировать взаимосвязь полиморфизма генов *IL1B* (*C3953T*, *C511T*, *T31C*), *IL10* (*G1082A*, *C592A*, *C819T*), *IL6* (*C174G*) и *TNFA* (*G308A*) с развитием ХГСО и возрастным фактором начальных его проявлений. **Методика.** Распределение генотипов аллельных вариантов генов цитокинов (*IL-1*, *IL-6*, *IL-10* и *TNF-α*) анализировали у 299 пациентов с ХГСО в зависимости от сроков начала заболевания (в возрасте до 14 лет, от 15 до 30 лет, старше 30 лет). Контрольную группу составили 183 здоровых добровольца с сопоставимым распределением по полу и возрасту. Для определения полиморфных вариантов генов *IL1B* (*-3953*, *-511*, *-31*), *IL10* (*-1082*, *-592*, *-819*), *IL6* (*-174*) и *TNFA* (*-308*) применяли метод ПЦР в режиме реального времени. Об ассоциации генотипов с заболеванием судили по величине отношения шансов (*Odds Ratio* (OR)) и коэффициентов Юла (Q) и контингенции (Phi, Φ). За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p \leq 0,05$. **Результаты.** Выявлено, что к развитию ХГСО предрасполагают полиморфные варианты генов цитокинов *IL1B*, *IL10* и *TNFA*. Наиболее значимыми в формировании предрасположенности к развитию заболевания являются генотипы *C/C* полиморфизмов *C3953T* и *T31C* гена *IL1B*, *A/A* полиморфизма *G1082A* и *T/T* полиморфизма *C819T* гена *IL10*. Полиморфные варианты генов *IL1B* (генотип *C/C* полиморфизмов *C3953T* и *T511C*) и *IL10* (генотип *A/A* полиморфизма *G1082A*) сочетаются с дебютом ХГСО в возрасте до 14 лет. Полиморфизм *C174G* гена *IL6* не оказывает предрасполагающего влияния на развитие болезни. Протективный эффект в отношении развития ХГСО связан с носительством гомозиготного генотипа *T/T* полиморфизмов *C511T* и *T31C* гена *IL1B* и гомозиготного генотипа *G/G* полиморфизма *G1082A* гена *IL10*. **Заключение.** К развитию ХГСО предрасполагают полиморфизмы генов про- и противовоспалительных цитокинов, дисбаланс которых обуславливает патологическое течение иммунного ответа и раннюю (в детском возрасте) клиническую манифестацию болезни.

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

Для цитирования: Байке Е.В., Уразова О.И. Полиморфизм генов цитокинов как фактор предрасположенности к развитию хронического гнойного среднего отита. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(1):4-14.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.01.4-14

Для корреспонденции: Байке Елена Викторовна, канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, e-mail: elenabayke@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента РФ для ведущих научных школ НШ-2690.2018.7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.01.2018

Bayke E.V.^{1,2}, Urazova O.I.²

Cytokine gene polymorphism as a factor of predisposition to development of chronic purulent otitis media

¹Chita State Medical Academy, Gorkogo Str. 3a, Chita 672090, Russian Federation;

²Siberian State Medical University, Moskovskiy Trakt 2, Tomsk 634050, Russian Federation

In recent decades, prevalence of chronic purulent otitis media has increased markedly. A significant role in inflammation, including the pathogenesis of chronic purulent otitis media, is assigned to the cellular mediators, cytokines. The predisposing role of cytokine gene polymorphism in development of inflammatory-associated diseases has been proven. **Aim.** To analyze the relationship of *IL1B*

(C3953T, C511T, T31C), IL10 (G1082A, C592A, C819T), IL6 (C174G), and TNFA (G308A) gene polymorphisms with development of chronic purulent otitis media and the age of its primary manifestation. **Methods.** Distribution of genotypes of allelic variants in cytokine (IL-1, IL-6, IL-10 and TNF- α) genes was analyzed in 299 patients (129 men and 170 women aged 38.0 ± 4.3) based on the age of disease onset (with chronic purulent otitis media diagnosed at age of 14, from 15 to 30, and older than 30). The control group consisted of 183 sex- and age matched healthy volunteers. Genomic DNA was isolated from whole blood leukocytes. Real-time PCR was used for determination of polymorphic variants in *IL1B* (-3953, -511, -31), *IL10* (-1082, -592, -819), *IL6* (-174), and *TNFA* (-308) genes. The association of genotypes with the disease was evaluated by the odds ratio (OR) and the values of Yule (Q) and contingent (Phi, Φ) coefficients. The critical significance level for the statistical hypotheses tests was taken as ≤ 0.05 . **Results.** *IL1B*, *IL10*, and *TNFA* cytokine gene polymorphisms predisposed to development of chronic purulent otitis media. The genotypes C/C of C3953T and T31C polymorphisms in the *IL1B* gene, A/A of G1082A polymorphism, and T/T of C819T polymorphism in the *IL10* gene are the most significant ones in the predisposition to disease development. Polymorphic variants of *IL1B* (C/C genotype of C3953T and T511C polymorphisms) and *IL10* (A/A genotype of G1082A polymorphism) genes are associated with the onset of chronic purulent otitis media at age of 14. The C174G polymorphism in the *IL6* gene does not predispose to the disease. Protection from the development of chronic purulent otitis media is associated with carriage of the T/T homozygous genotype of C511T and T31C polymorphisms in the *IL1B* gene and the G/G homozygous genotype of G1082A polymorphism in the *IL10* gene. **Conclusion.** Polymorphisms of pro- and anti-inflammatory cytokine genes predispose to the development of chronic purulent otitis media. An imbalance of these cytokines results in a pathological course of immune response and early (children) clinical manifestation of the disease.

Keywords: cytokines, polymorphism of genes, chronic purulent otitis media.

For citation: Bayke E.V., Urazova O.I. Cytokine gene polymorphism as a factor of predisposition to development of chronic purulent otitis media. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian journal)*. 2019; 63(1): 4-14.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.01.4-14

For correspondence: Elena V. Bayke, PhD, assistant of otolaryngology division in Chita State Medical Academy, doctoral student of pathophysiology division in Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation, e-mail: elenabayke@yandex.ru

Acknowledgments. This work was supported by the Council for grants of the President of the Russian Federation for leading scientific schools NSh-2690.2018.7.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about authors:

Urazova O.I., <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Bayke E.V., <https://orcid.org/0000-0002-2480-9256>

Received 30.01.2018

В России распространенность хронического гнойного среднего отита (ХГСО) составляет до 39,2 случаев на 1000 человек взрослого населения, а в различных возрастных группах — от 15,3 до 52,0 или 0,8-4% среди всего населения [1]. В последние десятилетия случаи ХГСО среди детей стали встречаться в более раннем возрасте, а течение заболевания заметно изменилось, оно стало более агрессивным с риском возникновения опасных для жизни обострений, являющихся причиной внечерепных и внутричерепных осложнений. Смертность от осложнений ХГСО, вызванных обострениями заболевания, достигает 16,1% [2, 3]. В связи с этим, вопросы ранней диагностики с выбором тактики лечения и необходимого объема хирургического вмешательства с последующим послеоперационным ведением пациента до сих пор являются актуальными. Решение поставленных задач тесно связано с пониманием всех аспектов этиологии и патогенеза ХГСО, в том числе и состояния иммунологической реактивности индивида [4].

Одной из основных функций иммунной системы является защита организма от внедрения чужеродных антигенов (к примеру, инфекционных патогенов) и уда-

ление собственных клеток — аутореактивных, старых («отработанных») и модифицированных болезнетворными факторами. При внедрении в организм патогена активируется каскад иммунологических реакций с участием факторов врожденного и приобретенного иммунитета, приводящих к развитию воспаления [5]. В развитии воспаления принимают участие иммунокомпетентные клетки (моноциты/макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты и др.) и широкий спектр медиаторов, в том числе система комплемента и цитокины (интерлейкины (IL), интерфероны (INF), факторы некроза опухоли (TNF) и др.), опосредующие инициацию, развитие воспалительного процесса и быстрое его завершение после удаления патогена (флоггена). Согласно исследованиям последних лет, индуцированный синтез медиаторов воспаления зависит от полиморфизма их генов [6, 7]. Так, у лиц, гомо- или гетерозиготных по «высокопродуцирующему» (ассоциированному с увеличением образования белкового продукта) аллелю *C3953T* гена *IL1B*, секретируется соответственно в 2 и 4 раза больше этого цитокина, чем у лиц, гомозиготных по аллелю *T* [7]. По мнению ряда ав-

торов, в зависимости от комбинации «высокопродуктивных» и «низкопродуктивных» полиморфных вариантов генов цитокинов характер воспалительного ответа может быть провоспалительным (у носителей «высокопродуктивных» полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов и «низкопродуктивных» полиморфизмов генов противовоспалительных цитокинов) или противовоспалительным (у носителей «низкопродуктивных» полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов и «высокопродуктивных» полиморфизмов генов противовоспалительных цитокинов) [6, 8, 9]. Таким образом, полиморфизм генов медиаторов может оказывать существенное влияние на предрасположенность к возникновению ассоциированных с воспалением заболеваний и обуславливать тяжесть их протекания [8].

Цель – анализ взаимосвязи полиморфизма генов *IL1B* (*C3953T*, *C511T*, *T31C*), *IL10* (*G1082A*, *C592A*, *C819T*), *IL6* (*C174G*) и *TNFA* (*G308A*) с развитием хронического гнойного среднего отита (ХГСО) и возрастным периодом начальных его проявлений (сроками первичной манифестации).

Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех пациентов. Работа одобрена этическим комитетом академии. Обследовано 299 пациентов европеоидной расы, в том числе 129 (43,1%) мужчин и 170 (56,9%) женщин в возрасте 35–40 лет с ХГСО, проживающих на территории Забайкальского края и находившихся на лечении в ЛОР-отделении ГУЗ «Краевой клинической больницы № 1» Читы. Больные были распределены на 3 возрастные группы. Пациенты с началом заболевания в возрасте до 14 лет (178 человек) составили 1-ю группу, 2-ю – пациенты от 15 до 30 лет (81 человек), 3-ю – пациенты с первичной манифестацией ХГСО в возрасте старше 30 лет (40 человек). В контрольную группу были включены 183 здоровых добровольца (79 мужчин и 104 женщины в возрасте 30–40 лет) без патологии среднего уха. Группы были сопоставимыми по полу и возрасту.

При проведении молекулярно-генетического анализа у обследуемых геномную ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс – кровь» («Литех», г. Москва). Определение *SNP* промотора генов осуществлялось методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов для определения полиморфизмов в геноме че-

ловека НПФ «Литех» (Москва). Амплификация фрагментов гена проводилась на амплификаторе «ДТ-96» (Москва, Россия).

Результаты анализа позволяли дать 3 типа заключений: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота.

Полученные данные обрабатывали с помощью пакетов программ *BIOSTAT*, *STATISTICA 10.0* (StatSoft Inc., США).

При статистическом анализе оценивали частоту встречаемости полиморфных вариантов генов цитокинов. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Сравнение частот распределения генотипов в группах исследования проводили с помощью критерия χ^2 (Пирсона) с поправкой Йейтса на непрерывность с использованием 4-польной таблицы сопряженности; если ожидаемых явлений в одной из ячеек было меньше 5, применяли точный критерий Фишера. В случаях отклонения от равновесия Харди-Вайнберга использовали общую или аддитивную модель наследования – тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов. Об ассоциации генотипов с заболеванием судили по величине отношения шансов (*Odds Ratio* (OR)) с расчетом 95% доверительного интервала. При $OR < 1$ судили об отрицательной связи между признаками, при $OR > 1$ – о положительной их связи. Дополнительно для подтверждения и анализа силы связи генотипов с ХГСО на основе принципа взаимной сопряженности рассчитывали коэффициент Юла (Q-коэффициент) по формуле $K_a = a \times d - b \times c / a \times d + b \times c$ и коэффициент контингенции (Фи, Φ) по формуле $K_k = a \times d - b \times c / \sqrt{(a+b) \times (b+d) \times (a+c) \times (c+d)}$. При отсутствии связи между признаками значения Q и Φ близки к 0, при ее наличии могут варьировать от «-1» (при полной обратной связи) до «1» (при полной прямой связи). Связь между признаками считали установленной, если абсолютные значения Q и Φ находились в пределах от 0,5 до 1 [10].

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался как p менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Общее распределение частоты встречаемости полиморфизмов генов *IL1B* (*C3953T* (*rs1143634*), *T511C* (*rs16944*), *T31C* (*rs1143627*)), *IL10* (*G1082A* (*rs1800896*), *C592A* (*rs1800872*), *C819T* (*rs1800871*)), *IL6* (*C174G* (*rs1800795*)) и *TNFA* (*G308A* (*rs1800629*)) у больных ХГСО и здоровых лиц Забайкальского края отражено в табл. 1.

Наибольший процент носителей «высокопродуктивных» аллелей полиморфных вариантов генов про-

воспалительных цитокинов определялся среди лиц, страдающих ХГСО.

Так, частота встречаемости гомозиготного генотипа *C/C* полиморфного варианта *C3953T* гена *IL1B* у больных ХГСО была в 2 раза выше по сравнению с его частотой в группе контроля (табл. 1). При этом носители гетерозиготного *C/T* и гомозиготного *T/T* генотипов полиморфизма *C3953T* гена *IL1B* в группе больных ХГСО встречались реже на 13,5 и 13,2% соответственно, чем обладатели аналогичных генотипов среди здоровых добровольцев (табл. 1).

Гетерозиготный генотип *T/C* гена *IL1B* в полиморфном локусе *-511* обнаруживался на 22,1% чаще среди больных с ХГСО, чем среди здоровых лиц. При этом в контрольной группе чаще (в 2,9 раза) встречались обладатели гомозиготного варианта *T/T* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* (табл. 1).

Количество больных ХГСО, имеющих гомозиготный генотип по аллелю *C* полиморфного локуса *-31* гена *IL1B*, превышало число здоровых носителей генотипа *C/C* данного полиморфизма в 2,4 раза. В то же время, обладателей гомозиготного генотипа по аллелю *T* полиморфизма *T31C* гена *IL1B* среди них было в 2,3 раза меньше, чем среди лиц группы контроля (табл. 1).

По данным литературы, носительство полиморфных локусов *-174* гена *IL6* и *-308* гена *TNFA* ассоциировано с воспалением среднего уха [11]. Однако в ходе проведенных нами молекулярно-генетических исследований статистически значимых различий в частоте встречаемости полиморфизма гена *IL6* (*C174G*) среди лиц контрольной группы и группы больных ХГСО выявлено не было (табл. 1). Наряду с этим, при анализе SNP гена *TNFA* (*G308A*) обнаружено, что носителей гомозиготного генотипа *G/G* полиморфного локуса *-308* гена *TNFA* было больше в группе больных с ХГСО (на 11,4%), а обладателей гетерозиготного генотипа *G/A* – в контрольной группе (на 10,2%) (табл. 1). К диаметрально противоположным выводам пришли авторы, показавшие, что риск развития острого среднего отита после перенесенной острой вирусной инфекции у носителей генотипа *A/A* полиморфизма гена *TNFA* (*G308A*) на 42% выше, чем у обладателей генотипа *G/G* ($OR=1,43$) [12].

Полученные результаты согласуются с расчетами отношения шансов (OR), свидетельствующими в пользу того, что носительство гомозиготного генотипа *C/C* полиморфных локусов *-3953* и *-31* гена *IL1B* ($OR=3,206$ [95% CI: 2,141-4,800] и $OR=3,127$ [95% CI: 1,950-5,016] соответственно), гетерозиготного генотипа *T/C* полиморфизма *T511C* гена *IL1B* ($OR=2,468$ [95% CI: 1,689-3,606]) и гомозиготного генотипа *G/G* полиморфизма *G308A* гена *TNFA* ($OR=1,791$ [95% CI: 1,184-2,711]) ас-

социированы с развитием ХГСО и могут рассматриваться как факторы риска развития заболевания (табл. 1).

Длительность и тяжесть воспалительного ответа в среднем ухе зависят от секреции клетками очага воспаления и концентрации в сыворотке крови противовоспалительных цитокинов, в частности $IL-10$, синтез которого ассоциирован с полиморфизмом гена *IL10* [6].

Анализ частоты распределения генотипов полиморфизма гена *IL10* (*G1082A*) среди больных ХГСО выявил снижение частоты носительства гомозиготного генотипа *G/G* (в 2,4 раза) и увеличение числа обладателей гомозиготного генотипа *A/A* (в 2,4 раза) по сравнению с таковыми у здоровых лиц (табл. 1).

Гомозиготный генотип *C/C* полиморфного варианта *C819T* гена *IL10* у больных ХГСО обнаруживался в 3,7 чаще, а гомозиготный генотип *T/T* данного полиморфизма – наоборот, в 2,4 раза реже, чем среди здоровых лиц (табл. 1).

Частота встречаемости генотипов полиморфизма *C592A* гена *IL10* у здоровых доноров и больных ХГСО была сопоставимой (табл. 1).

Показано, что наибольшее содержание противовоспалительного цитокина $IL-10$ в сыворотке крови ассоциируется с носительством генотипов *G/G* и *T/T* полиморфных локусов *-1082* и *-819* гена *IL10* [13, 14]. Однако в ходе нашего исследования у больных ХГСО чаще, чем у здоровых доноров, обнаруживались генотипы *A/A* и *C/C* полиморфизмов *G1082A* и *C819T* гена *IL10* соответственно, обуславливающих, напротив, низкий уровень секреции цитокина, что позволяет расценивать носительство гомозиготного генотипа *A/A* полиморфизма *G1082A* ($OR=3,127$ [95% CI: 1,950-5,016]) и гомозиготного генотипа *C/C* полиморфизма *C819T* ($OR=5,335$ [95% CI: 3,108-9,158]) гена *IL10* как факторы предрасположения к развитию ХГСО (табл. 1).

Для подтверждения установленных ассоциаций полиморфизмов генов *IL1B* (*C3953T*, *C511T*, *T31C*) и *IL10* (*G1082A*, *C819T*) с ХГСО и определения силы их связи рассчитывались коэффициенты ассоциации (Q) и контингенции (Φ) (табл. 2).

По результатам, представленным в таблице 2, выявлено, что наличие у жителей Забайкальского края гомозиготного генотипа *C/C* полиморфизмов *C3953T* и *T31C* гена *IL1B* ($Q=0,6$), гомозиготного генотипа *A/A* полиморфизма *G1082A* ($Q=0,7$; $\Phi=0,5$) и гомозиготного генотипа *T/T* полиморфизма *C819T* ($Q=0,5$) гена *IL10* связано с развитием ХГСО (значения коэффициентов 0,5 и более), т.е. является фактором предрасположения к болезни. В случае с полиморфизмом *G308A* гена *TNFA* обнаруживалась связь с ХГСО незначительной силы (значения коэффициентов ассоциации (Q) и контингенции (Φ) близки к 0), следовательно при-

Таблица 1

Частота распределения генотипов полиморфизмов генов *IL1B (C3953T, C511T, T31C)*, *IL10 (G1082A, C592A, C819T)*, *IL6 (C174G)* и *TNFA (G308A)* у больных с хроническим гнойным средним отитом:

Полиморфизм генов	Здоровые доноры (n=183) Абс. (%), (χ^2 , p)	Больные ХГСО (n=299) Абс. (%), (χ^2 , p)	OR (95% CI)
<i>IL1B(C3953T)</i>			
<i>C/C</i>	46 (25,1)	155 (51,8) ($\chi^2=32,206$, $p_1<0,001$)	3,206 (2,141-4,800)
<i>C/T</i>	103 (56,2)	128 (42,7) ($\chi^2=7,728$, $p_1=0,004$)	0,581 (0,401-0,843)
<i>T/T</i>	34 (18,7)	16 (5,5) ($\chi^2=19,966$, $p_1<0,001$)	0,248 (0,132-0,464)
<i>IL1B(T511C)</i>			
<i>T/T</i>	75 (41,0)	42 (14,2) ($\chi^2=43,357$, $p_1<0,001$)	0,235 (0,152-0,365)
<i>T/C</i>	66 (36,0)	174 (58,1) ($\chi^2=12,784$, $p_1<0,001$)	2,468 (1,689-3,606)
<i>C/C</i>	42 (23,0)	83 (27,7)	1,290 (0,841-1,978)
<i>IL1B(T31C)</i>			
<i>T/T</i>	90 (49,2)	65 (21,8) ($\chi^2=37,935$, $p_1<0,001$)	0,287 (0,193-0,428)
<i>T/C</i>	66 (36,0)	129 (43,2)	1,345 (0,921-1,965)
<i>C/C</i>	27 (14,8)	105 (35,0) ($\chi^2=22,658$, $p_1<0,001$)	3,127 (1,950-5,016)
<i>IL6 (C174G)</i>			
<i>C/C</i>	24 (13,1)	47 (15,9)	1,236 (0,727-2,100)
<i>C/G</i>	84 (45,9)	145 (48,6)	1,110 (0,767-1,605)
<i>G/G</i>	75 (41,0)	107 (35,5)	0,802 (0,550-1,171)
<i>IL10 (G1082A)</i>			
<i>G/G</i>	87 (47,5)	59 (19,9) ($\chi^2=40,269$, $p_1<0,001$)	0,265 (0,176-0,397)
<i>G/A</i>	69 (37,7)	135 (45,0)	1,360 (0,934-1,980)
<i>A/A</i>	27 (14,8)	105 (35,1) ($\chi^2=22,658$, $p_1<0,001$)	3,127 (1,950-5,016)
<i>IL10 (C819T)</i>			
<i>C/C</i>	87 (47,5)	110 (36,8) ($\chi^2=40,914$, $p_1<0,001$)	5,335 (3,108-9,158)
<i>C/T</i>	78 (42,6)	129 (43,2)	1,021 (0,704-1,481)
<i>T/T</i>	18 (9,9)	60 (20,0) ($\chi^2=39,140$, $p_1<0,001$)	0,277 (0,185-0,415)
<i>IL10 (C592A)</i>			
<i>C/C</i>	81 (44,3)	133 (44,5)	1,009 (0,697-1,461)
<i>C/A</i>	96 (52,4)	163 (54,6)	1,086 (0,751-1,571)
<i>A/A</i>	6 (3,3)	3 (0,9)	0,299 (0,074-1,210)
<i>TNFA(G308A)</i>			
<i>G/G</i>	123 (67,2)	235 (78,6) ($\chi^2=7,113$, $p_1=0,007$)	1,791 (1,184-2,711)
<i>G/A</i>	57 (31,1)	63 (20,9) ($\chi^2=5,638$, $p_1=0,017$)	0,590 (0,388-0,897)
<i>A/A</i>	3 (1,7)	1 (0,4)	0,201 (0,021-1,950)

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых доноров.

частность носительства полиморфных вариантов *G/G* и *G/A (G308A)* гена *TNFA* к развитию ХГСО является относительной (табл. 1, 2).

Наряду с этим, на основании результатов вычисления отношения шансов OR и коэффициента Q можно утверждать, что протективный эффект в отношении развития ХГСО связан с носительством гомозиготного генотипа *T/T* полиморфизмов *C511T* (OR=0,235 [95% CI: 0,152-0,365]; Q=-0,6) и *T31C* (OR=0,287 [95% CI: 0,193-0,428]; Q=-0,5) гена *IL1B* и гомозиготного генотипа *G/G* полиморфного локуса *-1082* гена *IL10* (OR=0,265 [95% CI: 0,176-0,397]; Q=-0,6) (табл. 1, 2).

Следующим этапом нашего исследования явилось определение ассоциативности носительства изучаемых полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов с возрастными периодами начальных проявлений ХГСО (по данным анамнеза, из амбулаторных карт по результатам посещения оториноларинголога).

Анализ распределения полиморфных генотипов генов *IL1B (C3953T, C511T, T31C)* и *IL10 (G1082A, C819T)* у лиц 1-й группы с манифестацией ХГСО в возрасте до 14 лет (табл. 3) показал, что гомозиготный генотип *C/C* полиморфизма в локусе *-3953* гена *IL1B* у них встречался в 2,1 и 14,1 раза чаще, чем у пациентов с дебютом ХГСО в возрасте от 15 до 30 лет (2-я группа) и старше 30 лет (3-я группа) соответственно (табл. 3). При этом носителей генотипа *C/C* данного полиморфизма в 3-й группе было в 6,7 раза меньше, а генотипа *T/T*, напротив, в 6,0 раз больше, чем во 2-й группе. Частота встречаемости гетерозиготного генотипа *C/T* полиморфного локуса *-3953* гена *IL1B* среди лиц 2-й и 3-й групп превышала таковую в 1-й группе более чем в 2 раза (табл. 3).

В группе пациентов с начальными проявлениями ХГСО в возрасте старше 30 лет количество носителей гомозиготного варианта *T/T* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* было в 108,3 и 3,5 раза больше по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп соответственно. При этом разница в частоте встречаемости среди больных ХГСО 1-й и 2-й возрастных групп также была значительной (табл. 1). Носителей гетерозиготного генотипа *T/C* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* среди лиц с дебютом ХГСО до 14 лет и в возрасте от 15 до 30 лет было в 3,3 и 2,9 раза соответственно больше, чем среди пациентов с началом заболевания после 30 лет. Также в 1-й возрастной группе было обнаружено практически двукратное преобладание лиц, имеющих гомозиготный генотип *C/C* полиморфного варианта гена *IL1B (T511C)*, по сравнению с 3-й группой (табл. 3).

Среди больных ХГСО с манифестацией заболевания в возрасте до 14 лет частота встречаемости гомозиготного генотипа *C/C* полиморфного локуса *-31* гена *IL1B* была выше, чем среди лиц с дебютом ХГСО в возрасте от 15

до 30 лет и старше 30 лет (в 5,4 и 21,6 раза соответственно) (табл. 3). В то же время, носительство генотипа *T/T* данного полиморфизма в 3-й возрастной группе регистрировалось чаще, чем во 2-й и 1-й группах (в 5,5 и 13,0 раза соответственно). Гетерозиготный генотип *T/C* полиморфного варианта гена *IL1B (T31C)* чаще обнаруживался среди больных ХГСО 2-й группы (табл. 3).

Что касается полиморфизмов гена противовоспалительного *IL-10*, то среди больных ХГСО в группе с началом заболевания в возрасте до 14 лет частота встречаемости гомозиготного по аллелю *A* генотипа полиморфного локуса *-1082* гена *IL10* была в 3,8 и 10,3 раза выше, чем среди пациентов 2-й и 3-й групп соответственно (табл. 3). При этом наиболее частое носительство гомозиготного генотипа *G/G* данного полиморфизма обнаруживалось среди пациентов группы с дебютом ХГСО в возрасте старше 30 лет (табл. 3). Обладателей гетерозиготного генотипа *G/A* полиморфизма *G1082A* гена *IL10* было больше среди больных с манифестацией ХГСО в возрасте от 15 до 30 лет, чем среди лиц в 1-й (в 2,0 раза) и 3-й (в 7,7 раза) группах. В то же время частота встречаемости гетерозиготного генотипа *G/A* в 1-й группе была выше, чем среди пациентов 3-й группы – в 3,9 раза (табл. 3).

Количество носителей гомозиготного генотипа *C/C* полиморфного локуса *-819* гена *IL10* среди лиц с дебютом заболевания после 30 лет было более чем в 2 раза больше, чем среди лиц 1-й и 2-й групп соответственно (табл. 3). При этом частота встречаемости гетерозиготного генотипа *C/T* у больных ХГСО 3-й группы выявлялась в 2,4 и 2,2 раза реже по сравнению с частотой

Таблица 2

Ассоциативность полиморфизмов гена *IL1B (C3953T, C511T, T31C)* и гена *IL10 (G1082A, C819T)* с хроническим гнойным средним отитом

Полиморфизм генов генотипы	Больные с хроническим гнойным средним отитом (n=299)	
	Коэффициент ассоциации Юла (Q)	Коэффициент контингенции Фи (Φ)
<i>IL1B (C3953T)</i>		
<i>C/C</i>	0,6	0,4
<i>C/T</i>	-0,4	-0,1
<i>IL1B (T511C)</i>		
<i>T/C</i>	0,4	0,2
<i>T/T</i>	-0,6	-0,1
<i>IL1B (T31C)</i>		
<i>T/T</i>	-0,5	-0,3
<i>C/C</i>	0,6	0,3
<i>IL10 (G1082A)</i>		
<i>G/G</i>	-0,6	-0,1
<i>A/A</i>	0,7	0,5
<i>IL10 (C819T)</i>		
<i>T/T</i>	0,5	0,3

Таблица 3

Частота распределения генотипов полиморфизмов генов *IL1B (C3953T, C511T, T31C)*, *IL10 (G1082A, C592A, C819T)*, *IL6 (C174G)* и *TNFA (G308A)* у больных с хроническим гнойным средним отитом в зависимости от срока первично установленного диагноза

Полиморфизм генов	1 группа больных ХГСО с первичной мани- фестацией болезни в возрасте до 14 лет (n=178) Абс. (%), (χ^2 , p)	2 группа больных ХГСО с первичной мани- фестацией болезни в возрасте от 15 до 30 лет (n=81) Абс. (%), (χ^2 , p)	3 группа больных ХГСО с первичной манифестацией болез- ни в возрасте старше 30 лет (n=40) Абс. (%), (χ^2 , p)
<i>IL1B (C3953T)</i>			
<i>C/C</i>	126 (70,7) ($\chi^2=73,563$, $p_1<0,001$)	27 (33,3) ($\chi^2=30,768$, $p_2<0,001$)	2 (5,0) ($\chi^2=10,293$, $p_3<0,001$) ($\chi^2=55,630$, $p_4<0,001$)
<i>C/T</i>	52 (29,3) ($\chi^2=25,895$, $p_1<0,001$)	50 (61,7) ($\chi^2=30,768$, $p_2<0,001$)	26 (65,0) ($\chi^2=16,679$, $p_4<0,001$)
<i>T/T</i>	0	4 (5,0)	12 (30,0) ($\chi^2=12,793$, $p_3<0,001$)
<i>IL1B (T511C)</i>			
<i>T/T</i>	1 (0,6) ($\chi^2=86,290$, $p_1<0,001$)	15 (18,6) ($\chi^2=27,783$, $p_2<0,001$) ($\chi^2=11,631$, $p_1<0,001$)	26 (65,0) ($\chi^2=6,702$, $p_1=0,010$) ($\chi^2=23,790$, $p_3<0,001$) ($\chi^2=119,108$, $p_4<0,001$)
<i>T/C</i>	119 (66,8) ($\chi^2=33,014$, $p_1<0,001$)	47 (58,0)	8 (20,0) ($\chi^2=14,119$, $p_3<0,001$) ($\chi^2=27,589$, $p_4<0,001$)
<i>C/C</i>	58 (32,6)	19 (23,4)	6 (15,0) ($\chi^2=4,059$, $p_4=0,044$)
<i>IL1B (T31C)</i>			
<i>T/T</i>	13 (7,3) ($\chi^2=75,562$, $p_1<0,001$)	14 (17,3) ($\chi^2=22,609$, $p_1<0,001$) ($\chi^2=4,918$, $p_2=0,026$)	38 (95,0) ($\chi^2=26,340$, $p_1<0,001$) ($\chi^2=62,860$, $p_1<0,001$) ($\chi^2=135,307$, $p_4<0,001$)
<i>T/C</i>	69 (38,8)	59 (72,8) ($\chi^2=29,000$, $p_1<0,001$) ($\chi^2=24,513$, $p_2<0,001$)	1 (2,5) ($\chi^2=16,035$, $p_1<0,001$) ($\chi^2=50,220$, $p_3<0,001$) ($\chi^2=18,074$, $p_4<0,001$)
<i>C/C</i>	96 (53,9) ($\chi^2=59,926$, $p_1<0,001$)	8 (9,9) ($\chi^2=43,148$, $p_2<0,001$)	1 (2,5) ($\chi^2=32,931$, $p_4<0,001$)
<i>IL6 (C174G)</i>			
<i>C/C</i>	29 (16,3)	12 (14,8)	6 (15,0)
<i>C/G</i>	85 (47,7)	41 (50,6)	19 (47,5)
<i>G/G</i>	64 (36,0)	28 (34,6)	15 (37,5)
<i>IL10 (G1082A)</i>			
<i>G/G</i>	17 (9,5) ($\chi^2=61,659$, $p_1<0,001$)	8 (9,9)	34 (85,0) ($\chi^2=17,010$, $p_1<0,001$) ($\chi^2=63,408$, $p_1<0,001$) ($\chi^2=99,576$, $p_4<0,001$)
<i>G/A</i>	69 (38,8)	62 (76,5) ($\chi^2=30,292$, $p_2<0,001$)	4 (10,0) ($\chi^2=10,219$, $p_1=0,002$) ($\chi^2=45,176$, $p_3<0,001$) ($\chi^2=10,875$, $p_4<0,001$)
<i>A/A</i>	92 (51,7)	11 (13,6) ($\chi^2=32,173$, $p_2<0,001$)	2 (5,0) ($\chi^2=27,151$, $p_4<0,001$)
<i>IL10 (C819T)</i>			
<i>C/C</i>	54 (30,3) ($\chi^2=10,509$, $p_1=0,002$)	27 (33,3) ($\chi^2=4,059$, $p_1=0,044$)	29 (72,5) ($\chi^2=7,223$, $p_1=0,008$) ($\chi^2=14,984$, $p_3<0,001$) ($\chi^2=22,870$, $p_4<0,001$)

Продолжение табл. 3 см. на стр. 11

Продолжение табл. 3.

Полиморфизм генов	1 группа больных ХГСО с первичной мани- фестацией болезни в возрасте до 14 лет (n=178) Абс. (%), (χ^2 , p)	2 группа больных ХГСО с первичной мани- фестацией болезни в возрасте от 15 до 30 лет (n=81) Абс. (%), (χ^2 , p)	3 группа больных ХГСО с первичной манифестацией болез- ни в возрасте старше 30 лет (n=40) Абс. (%), (χ^2 , p)
<i>C/T</i>	85 (47,7)	36 (44,4)	8 (20,0) ($\chi^2=6,168$, $p_1=0,014$) ($\chi^2=5,848$, $p_3=0,015$) ($\chi^2=9,181$, $p_4=0,002$)
<i>T/T</i>	39 (22,0) ($\chi^2=9,006$, $p_1=0,003$)	18 (22,3) ($\chi^2=6,300$, $p_1=0,013$)	3 (7,5)
<i>IL10 (C592A)</i>			
<i>C/C</i>	76 (42,7)	38 (46,9)	19 (47,5)
<i>C/A</i>	102 (57,3)	42 (51,9)	19 (47,5)
<i>A/A</i>	0	1 (1,2)	2 (5,0)
<i>TNFA (G308A)</i>			
<i>G/G</i>	141 (79,2) ($\chi^2=6,016$, $p_1=0,015$)	61 (75,3)	33 (82,5)
<i>G/A</i>	37 (20,8) ($\chi^2=4,642$, $p_1=0,032$)	19 (23,4)	7 (17,5)
<i>A/A</i>	0	1 (1,3)	0

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых доноров, p_2 – у больных в 1-й и 2-й группах, p_3 – у больных во 2-й и 3-й группах, p_4 – у больных в 1-й и 3-й группах; абс. – абсолютные значения.

той его обнаружения среди пациентов с манифестацией заболевания до 14 лет и в возрасте от 15 до 30 лет соответственно (табл. 3).

В то же время, межгрупповых различий в распределении генотипов полиморфного варианта -308 гена *TNFA* в зависимости от возрастного периода манифестации ХГСО нами не было выявлено (табл. 3).

Формирование сосцевидного отростка височной кости, в частности его пневматизация, и структур среднего уха происходит от начала перинатального периода жизни человека до пубертатного возраста. Процесс определяется генетически и зависит от окружающих условий, в том числе и от воспалительных заболеваний среднего уха в младенчестве и раннем детстве [12]. Согласно эндодермальной теории J. Wittmaack (1918), эпизодический случай перенесенного острого отита в младенческом и раннем детском возрасте становится причиной ограниченной пневматизации клеток сосцевидного отростка [15]. Планиметрические измерения рентгенограмм, проведенные D. Diamant (1940) на представительной группе пациентов с заболеванием среднего уха, продемонстрировали результат ограниченной пневматизации височной кости в дальнейшей жизни индивида в виде развития воспалительных процессов в слизистой среднего уха. Таким образом, тип строения сосцевидного отростка на протяжении дальнейшей жизни субъекта предрасполагает к развитию

среднего отита и влияет на течение уже имеющих место эпизодов острого отита, способствуя хронизации патологического процесса в среднем ухе. Благополучное же завершение острой воспалительной реакции зависит от цитокинового профиля индивида. Цитокиновый дисбаланс, возникающий в результате дисрегуляторной патологии иммунной системы и обусловленный полиморфизмом генов про- и противовоспалительных цитокинов, приводит к нарушению стадийности иммунных реакций и продолжительному воспалительному ответу. Логично предположить, что в формировании патологического процесса в среднем ухе генетическая составляющая играет не менее важную роль, чем другие внутренние (предрасполагающие к ее развитию) факторы, такие как воспалительная патология полости и придаточных пазух носа, дисфункция евстахиевой трубы, патология носоглоточного кольца, а также внешние условия – социальные и климатические [9, 12, 16].

По результатам ранее выполненных работ нами показано, что у больных ХГСО присутствие в геноме определенных сочетаний полиморфных вариантов генов цитокинов оказывает существенное влияние на соотношение провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в крови, что является одной из главных причин дисрегуляции воспалительного ответа среднего уха [17].

В настоящем исследовании у большинства пациентов с ХГСО нами выявлено носительство ассоциированных с развитием заболевания полиморфизмов *C3953T*, *T511C*, *T31C* гена провоспалительного *IL-1β* по «высокопродуцирующим» аллелям и полиморфизма *C819T* гена противовоспалительного *IL-10* по «низкопродуцирующему» аллелю. При этом ранняя манифестация ХГСО среди пациентов детского возраста сочеталась с наибольшей (сравнительно с другими возрастными периодами дебюта заболевания) частотой встречаемости гомозиготного по аллелю *C* генотипа полиморфизмов *C3953T*, *T31C* гена *IL1B* и гомозиготного по аллелю *A* генотипа полиморфизма *G1082A* гена *IL10*.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что индивидуальное носительство «высокопродуцирующих» и «низкопродуцирующих» полиморфных вариантов генов про- и противовоспалительных цитокинов, обладающих плейотропным действием, может оказывать влияние на характер течения патологического процесса в среднем ухе с формированием профиля воспалительного ответа по гиперергическому типу [6].

Показано, что основополагающая роль в реализации местной воспалительной реакции и острофазового ответа на системном уровне отводится *IL-1β* за счет активирующего его влияния на Т-лимфоциты-хелперы типа 1 (*Th1*), цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры (НК-клетки), моноциты/макрофаги, нейтрофилы и тромбоциты, их эмиграцию в очаг воспаления, в том числе посредством активации экспрессии молекул адгезии на клетках крови и эндотелия в зоне его повреждения при действии флогогена и других медиаторов. При этом уровень синтеза *IL-1β* и выраженность опосредованных им эффектов, в том числе фагоцитарная активность и окислительный потенциал лейкоцитов, во многом зависят от полиморфизмов гена *IL1B* [5]. Стимулирующий эффект цитокина на костную резорбцию за счет индукции экспрессии коллагеназы в фибробластах показан у больных с кариозно-деструктивным течением патологического процесса в среднем ухе. Так, установлены ассоциации между концентрацией *IL-1β* в сыворотке крови и степенью выраженности костной деструкции в среднем ухе при ХГСО [4, 18]. Нами также установлена связь «высокопродуцирующих» генотипов полиморфизмов *C3953T*, *C511T*, *T31C* гена *IL1B* с развитием ХГСО, в том числе в раннем возрасте — до 14 лет. Наиболее значимыми в этом отношении оказались полиморфные варианты генов *C3953T* и *T511C* гена *IL1B*.

По данным литературы, под влиянием *IL-1β*, равно как и компонентов бактериального происхождения, усиливается синтез *TNF-α* [19]. Участие *TNF-α* в противомикробной защите при воспалении среднего уха проявляется реализацией цитотоксического эффекта путем

инициации реакций «респираторного взрыва» в лейкоцитах, эмигрирующих в очаг воспаления вследствие хемоаттрактантных свойств цитокина и его способности повышать сосудистую проницаемость. Однако обусловленные эффектами *TNF-α* развитие тромбоза приносящих кровеносных сосудов в очаге воспаления приводит к состоянию гипоксии, стимулирует разрушение матрикса кости, ингибирует синтез коллагена и протеогликанов. Перечисленные эффекты обосновывают результаты исследований, в которых обнаружена прямая связь повышения концентрации *TNF-α* в сыворотке крови с длительностью и тяжестью воспалительных заболеваний разных локализаций [13, 20].

Наряду с полиморфизмами генов, определяющими вариабельность продукции *IL-1β*, полиморфизмы генов *TNF-α* и иных провоспалительных цитокинов (*IL-6*, *IL-8* и др.) также могут оказывать влияние на характер воспалительного ответа [9, 13]. Наиболее значимыми в данном аспекте считаются два полиморфных участка с единичными нуклеотидными заменами: *-308 (G→A)* и *-238 (G→A)*, которые влияют на количество синтезируемого продукта. В связи с наличием аллеля *A* полиморфизма *G308A* экспрессия гена *TNFA* и синтез *TNF-α* возрастают в десятки раз, что в определенных условиях может отражаться на иммунных реакциях организма с формированием системных проявлений воспалительного процесса, вплоть до септического шока [21]. Полиморфизм *-308 (G→A)* гена *TNFA* является маркером неблагоприятного прогноза у больных с малярией, менингококковой инфекцией, циррозом печени при гепатите С [22, 23]. Вместе с этим, в нашем исследовании с развитием ХГСО оказалось связанным наличие генотипа *G/G* полиморфизма *G308A* гена *TNFA* (OR=1,791), однако эту связь мы рассматриваем как слабую (коэффициенты ассоциации и контингенции близки к 0). При этом связи SNP гена *TNFA G308A* с возрастным периодом манифестации ХГСО не выявлено. Различий по распределению генотипов полиморфного локуса *-174* гена *IL6* у здоровых лиц и больных ХГСО также обнаружено не было, что предполагает отсутствие влияния полиморфизма *C174G* гена *IL6* на развитие среднего отита.

Полиморфизмы *G1082A*, *C592A*, *C819T* гена *IL-10* ассоциированы с низким уровнем синтеза этого интерлейкина, что может приводить к избыточному образованию провоспалительных цитокинов *IL-1β*, *IL-6*, *TNF-α*, реактивных интермедиатов кислорода и азота клетками ретикулоэндотелиальной системы и к повышенной смертности от ряда заболеваний, связанных с развитием асептического воспаления [24]. *IL-10* подавляет развитие *Th1*-ассоциированных реакций и активацию В-лимфоцитов, «респираторный взрыв» в лей-

коцитах, их адгезивные свойства, продукцию ими провоспалительных цитокинов и процессы свободно-радикального окисления липидов. При этом в условиях нормергического воспалительного ответа секреция *IL-10* толерогенными макрофагами и Т-регуляторными лимфоцитами с иммуносупрессорной активностью (Treg) направлена на ограничение степени выраженности и продолжительности иммунного ответа [25]. В случае гиперпродукции противовоспалительного цитокина происходит снижение противоинфекционной защиты, хронизация или генерализация воспалительного процесса. Так, отмечено, что повышенная секреция *IL-10* на микробный раздражитель в сочетании с носительством гомозиготного генотипа *G/G (G1082A)* гена *IL10* может приводить к подавлению воспаления на начальных этапах, способствует отягощению течения заболевания за счет отрицательного влияния цитокина на процессы репаративной регенерации тканей [13]. В ходе ранее проведенных исследований нами показано, что у больных ХГСО носительство генотипов *A/A* и *C/C* гена *IL10* в полиморфных локусах *-1082* и *-819* соответственно сочетается со сниженной концентрацией *IL-10* в сыворотке крови [26]. Этот факт объясняет наличие установленной нами связи ХГСО с наличием у больных гомозиготного генотипа *A/A* полиморфизма *G1082A* (OR=3,127; Q=0,7 и $\Phi=0,5$) и гомозиготного генотипа *C/C* полиморфизма *C819T* (OR=5,335; Q=0,5) гена *IL10*.

Заключение

Полиморфизм генов цитокинов *IL1B*, *IL10* и *TNFA* предрасполагает к развитию ХГСО. При этом наиболее значимыми в формировании предрасположения к развитию заболевания (по величине отношения шансов, коэффициентов ассоциации и контингенции) являются генотипы *C/C* полиморфизмов *C3953T* и *T31C* гена *IL1B*, *A/A* полиморфизма *G1082A* и *T/T* полиморфизма *C819T* гена *IL10*. Кроме того, полиморфные варианты генов *IL1B (C3953T, T511C)* и *IL10 (G1082A)* являются предиктором генетически обусловленного предрасположения к раннему клиническому проявлению заболевания и могут рассматриваться как один из этиологических факторов и (в перспективе) диагностических маркеров развития патологии среднего уха в возрасте до 14 лет.

Литература

1. Миронов А.А. Хронический гнойный средний отит. *Вестник оториноларингологии* 2011; (5): 72-6.
2. Богомильский М.Р., Баранов К.К. Обострения хронического гнойного среднего отита в детском возрасте. *Вестник оториноларингологии* 2015; (3): 71-4.

3. Вишняков В.В., Лежнев Д.А., Саракуева А.Р. Конусно-лучевая компьютерная томография в диагностике хронического гнойного среднего отита. *Вестник оториноларингологии* 2014; (1): 52-4.
4. Власова Г.В., Егоров Л.В., Котов А.Ю., Варюшина Е.А., Симбирцев А.С. Особенности общей и местной иммунологической реактивности у детей с хроническими средними отитами. *Цитокины и воспаление* 2005; 4(4): 39-44.
5. Тимчук Л.Э., Янов Ю.К., Семенюк Д.Ю. Влияние полиморфизма генов *IL-1b* на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов. *Российская оториноларингология*. 2009; (6): 107-12.
6. Симбирцев А.С., Громова А.Ю., Рыдловская А.В. Роль полиморфизма генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунитета. *Медицинский академический журнал* 2006; 6(1): 144-9.
7. Pociot F., Molvig J., Wogensen L. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; (22): 396-402.
8. Громова А.Ю., Чаплыгин А.В., Матшин В.О., Казаков А.А., Рыдловская А.В., Самцов А.В. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 при псориазе. *Журнал кожных и венерических болезней*. 2007; (3): 4-8.
9. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Гайфуллина Р.Ф., Ризванов А.А., Кравцова О.А. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. *Практическая медицина*. 2010; (45): 42-3.
10. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. *Прикладная медицинская статистика*. СПб; Фолиант; 2006.
11. Patel J.A. Association of proinflammatory cytokine gene promoter polymorphisms with susceptibility to otitis media. *Pediatrics*. 2006; 118 (6): 2273-9.
12. Revai K., Patel J.A., James J., Nair S. Association between cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory tract infection and acute otitis media. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49 (2): 257-61.
13. Совалкин В.И., Поморгайло Е.Г., Сабитова О.Н. Роль полиморфизма генов фактора некроза опухолей α G-308A, интерлейкина-1 β C511T и интерлейкина-10 G-1082A в развитии затяжного течения внебольничной пневмонии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 6: 54-61.
14. Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. Полиморфизм генов цитокинов *IL2 (T330G)*, *IL10 (C819T)* и *IL10 (G1082A)* при хроническом вирусном гепатите С. *Молекулярная медицина*. 2013; 3: 41-4.
15. Тос М. *Руководство по хирургии среднего уха*. Под ред. А.В. Староха. Томск: СибГМУ; 2005.
16. Бобашко М.Ю., Лопотко А.И. *Слуховая труба*. СПб; Диалог; 2014.
17. Байке Е.В., Витковский Ю.А., Дутова А.А. Влияние полиморфизма генов интерлейкинов и фактора некроза опухолей на уровень цитокинов в сыворотке крови у больных хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2017; (3): 14-8.
18. 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): 82-4.
19. Сенников С.В., Лопатникова Ю.А., Киреев Ф.Д., Голикова Е.А. Аутоантитела к цитокинам: биологическая и патогенетическая роль. *Цитокины и воспаление*. 2015; 14(2): 5-11.
20. Wassilew G.I., Lehnigk U., Duda G.N., Taylor W.R., Matziolis G., Dynybil C. The expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in the membranes of patients with osteoarthritis compared with traumatic knee disorders. *Arthroscopy*. 2010; 8(26): 1096-104.

21. Wilcox C.S., Welch W.J. Citotoxic cell. *Acta Physiol. Scand.* 2000; 20: 119-24.
22. Vasilescu A. 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): 441-9.
23. Yee L.J., Tang J., Gibson A.W. Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Hepatology.* 2001; 3: 708-12.
24. 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): 22-9.
25. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины.* СПб.; ООО «Издательство Фолиант»; 2008.
26. Байке Е.В., Витковский Ю.А. Влияние комбинаций полиморфизмов генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на течение хронического гнойного среднего отита. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2017; 37(1): 32-40.
11. Patel J.A. Association of proinflammatory cytokine gene promoter polymorphisms with susceptibility to otitis media. *Pediatrics.* 2006; 118 (6): 2273-9.
12. Revai K., Patel J.A., James J., Nair S. Association between cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory tract infection and acute otitis media. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49(2): 257-61.
13. Sovalkin V.I., Pomorgaylo Ye.G., Sabitova O.N. The role of tumor necrosis factor- α G-308A, interleukin-1 β C-511T and interleukin-10 G-1082A gene polymorphism in the development of slowly resolved course of community-acquired pneumonia *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2013; 6: 54-61.
14. Emelyanova A.N., Vitkovsky Yu.A. Polymorphism of cytokine genes IL2 (T330G), IL10 (S819T) and IL10 (G1082A) in chronic viral hepatitis C. *Molekulyarnaya meditsina.* 2013; 3: 41-4. (In Russian)
15. Tos M. *Manual on the surgery of the middle ear.* Eds. A.V. Starokha. Tomsk; SibGMU; 2005. (In Russian)
16. Boboshko M.Yu., Lopotko A.I. *Eustachian tube. [Slukhovaya truba].* St. Petersburg; Dialog; 2014. (In Russian)
17. Bayke E.V., Vitkovskiy Yu.A., Dutova A.A. The influence of interleukin gene polymorphism on the serum cytokine level in the patients presenting with chronic suppurative otitis media. *Vestnik otorinolaringologii.* 2017; (3): 14-8. (In Russian)
18. Shpotin V.P., Galimzyanov Kh.M., Eremina N.V., Proskurin A.I. Evaluation of cytokine status in patients with chronic purulent otitis media. *Tsitokiny i vospalenie.* 2012; 11(4): 82-4. (In Russian)
19. Sennikov S.V., Lopatnikova J.A., Kireev F.D., Golikova E.A. Auto-antibodies to cytokines: biological and pathogenetic role. *Tsitokiny i vospalenie.* 2015; 14(2): 5-11. (In Russian)
20. Wassilew G.I., Lehnigk U., Duda G.N., Taylor W.R., Matziolis G., Dymybil C. The expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in the membranes of patients with osteoarthritis compared with traumatic knee disorders. *Arthroscopy.* 2010; 8(26): 1096-104.
21. Wilcox C.S., Welch W.J. Citotoxic cell. *Acta Physiol. Scand.* 2000; 20: 119-24.
22. Vasilescu A. 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): 441-9.
23. Yee L.J., Tang J., Gibson A.W. Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Hepatology.* 2001; 3: 708-12.
24. Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokof'ev 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): 22-9. (In Russian)
25. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Cytokines. [Tsitokiny].* St. Petersburg; «Izdatel'stvo Foliant»; 2008. (In Russian)
26. Bayke E.V., Vitkovskiy Yu.A. Influence of combinations of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms on the course of chronic purulent otitis media. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 2017; 37(1): 32-40. (In Russian)

References

1. Mironov A.A. Chronic purulent otitis media. *Vestnik otorinolaringologii.* 2011; (5): 72-6. (In Russian)
2. Bogomil'sky M.R., Baranov K.K. Exacerbation of chronic suppurative otitis media in the childhood. *Vestnik otorinolaringologii.* 2015; (3): 71-4. (In Russian)
3. Vishniakov V.V., Lezhnev D.A., Sarakueva A.R. The use of cone beam computed tomography for diagnostics of chronic suppurative otitis media. *Vestnik otorinolaringologii.* 2014; (1): 52-4. (In Russian)
4. Vlasova G.V., Egorov L.V., Kotov A.Yu., Varyushina E.A., Simbirtsev A.S. Features of systemic and local immune reactivity in children with chronic otitis media. *Tsitokiny i vospalenie.* 2005; 4(4): 39-44. (In Russian)
5. Timchuk L.Y., Yanov Yu.K., Semenyuk D.Yu. Influence of polymorphism of genes on functional activity neutrophily granulocytes. *Rossiyskaya otorinolaringologiya.* 2009; (6): 107-12. (In Russian)
6. Simbircev A.S., Gromova A.Yu., Rydlovskaya A.V. Cytokine gene polymorphism in the regulation of inflammation and immunity. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal.* 2006; 6(1): 144-9. (In Russian)
7. Pociot F., Molvig J., Wogensen L.A. TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; (22): 396-402.
8. Gromova A.Ju., Chaplygin A.V., Matygin V.O., Kazakov A.A., Rydlovskaja A.V., Samcov A.V. Interleukin-1 family gene polymorphism in psoriasis. *Zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2007; (3): 4-8. (In Russian)
9. Rizvanova F.F., Pikuza O.I., Fayzullina R.A., Gayfullina R.F., Rizvanov A.A., Kravcova O.A. Genetic diagnosis: polymorphism of cytokine genes. *Prakticheskaya meditsina.* 2010; (45): 42-3. (In Russian)
10. Zaycev V.M., Liflyandskiy V.G., Marinkin V.I. *Applied Medical Statistics. [Prikladnaya meditsinskaya statistika].* S-Pb.; Foliant; 2006. (In Russian)

Сведения об авторах:

Байке Елена Викторовна, канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, докторант каф. патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Уразова Ольга Ивановна, доктор мед. наук, проф., член-корреспондент РАН, зав. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.