

На правах рукописи



Чупрова Галина Александровна

**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
ГРИППА А (H3N2)**

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Чита-2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Емельянова Альвина Николаевна

Официальные оппоненты:

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии

Попов Александр Федорович – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Школа медицины и наук о жизни, департамент ординатуры и дополнительного образования, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток

Защита диссертации состоится «16» декабря 2024 года в __⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а)

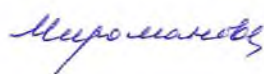
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а; <http://chitgma.ru>)

Автореферат разослан «__»_____2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.077.01

д.м.н., доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми массовыми заболеваниями и занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии. Ежегодно в мире грипп и ОРВИ переносят до 500 миллионов, в России – до 30 миллионов человек (10-20% населения) [Хасанова Р.Р., 2020; Морозова О.М., 2021; Katsurada N., 2017].

Среди циркулирующих вирусов гриппа А нередко доминирующим подтипом становится А(Н3N2), который обладает высоким уровнем изменчивости [Хасанова Р.Р., 2020; Попов С.Ф., 2021; Ильичева Т.Н., 2022]. Наблюдающийся постоянный антигенный дрейф позволяет вирусу А(Н3N2) уклоняться от иммунной системы хозяина [Петрова П.А., 2019] и вызывать тяжелые случаи гриппа с развитием таких осложнений как пневмония, синдром Рея, Уотерхауса–Фридериксена [Петрова П.А., 2019; Jester В.Ж., 2020], приводящих к летальным исходам.

Установлено, что на восприимчивость и устойчивость к действию инфекционного агента оказывают влияния особенности генотипа индивидуума [Синякин И.А., 2021; Слаханчук Е.В., 2022; Ильичева Т.Н., 2022; Korsun N., 2020; Khanmohammadi S., 2021].

Степень разработанности темы исследования. Согласно современным данным, различные полиморфные варианты генов влияют на уровень продукции кодируемых белков, вызывая нарушения контроля защитных реакции организма, изменяя тем самым характер иммунного ответа [Zheng M., 2021]. Полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP) является наиболее частым изменением структуры генов, сведения о которых особенно важны для диагностики болезней на молекулярном уровне [Jiang L., 2020; Zheng M., 2021; Lousa D., 2021]. В основу определения предрасположенности или резистентности к инфицированию, развитию инфекционного заболевания, в том числе гриппа А (Н3N2), может быть положена генетическая информация о цитокинах [Пузырева Л.В., 2016; Peng Y., 2021].

В настоящее показано взаимосвязь между генотипом -1082G/G и развитием острого респираторного дистресс-синдрома при гриппе А(Н1N1) [Perez-Padilla R., 2009]; доказано прогностическое значение полиморфизмов гена *IL-10* 592CC, 819CC, 1082GG в развитии пневмонии при гриппе А/Н1N1pdm09, гаплотипа *TNF* (308GG); *IL 10* (819CC); (1082GG) в прогнозировании тяжелого течения пневмонии при гриппе А/Н1N1 [Романова Е.Н., 2015]. Установлена взаимосвязь повышения уровня IL-10 в периферической крови с развитием острого респираторного дистресс-синдрома у больных с гриппом А(Н1N1) [Guo L., 2024]. Доказано, что повышенный уровень IL-10 в крови пациентов с гриппом А(Н1N1) может привести

к прогрессированию заболевания [Deng L., 2024], а уровень IL-2 при снижении IFN- γ может указывать на тяжелое течение гриппа А(Н1N1) у детей [Li W., 2020].

Сегодня достаточно информации о предикторах развития гриппа А (Н1N1), однако, сведения о генетических маркерах развития гриппа А(Н3N2) остаются скудными, несмотря на его возрастающее доленое участие среди возбудителей ОРВИ.

Известно, что вирусы гриппа обладают повышенной тропностью к эпителиальным клеткам дыхательных путей и к эндотелию [Zhang L., 2022; Major J., 2023], репликация вируса в которых сопровождается образованием токсинов, массивный выход последних может вызывать поражение микроциркуляторного русла, расстройство микроциркуляции и гемостаза и др. [Болевич С.Б., 2020; Емельянова А.Н., 2020; Дивакова Ю.В., 2022; Слуханчук Е.В., 2022]. Прогнозировать течение патологического процесса, отображая изменения как в системе гемостаза, так и в системе иммунитета возможно с помощью интегрального показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА).

Таким образом, исследование молекулярно-генетических механизмов реализации иммунологической защиты, реакций системы гемостаза позволило бы объяснить индивидуальные особенности патогенеза гриппа А(Н3N2) и обосновать в последующем персонифицированный подход к разработке методов диагностики, профилактики, прогнозирования заболевания.

Цель работы: оценить вклад некоторых иммунологических и молекулярно-генетических механизмов в развитии неосложненных форм гриппа А(Н3N2).

Задачи исследования:

1. Исследовать частоту встречаемости аллельных вариантов генов *CD14 (C159T)*, *TLR2 (Arg753Gln)*, *TLR3 (Phe412Leu)*, *TLR4 (Asp299Gly)*, *TLR4 (Thr399Ile)*, *IL-2 (T330G)*, *IL-4 (C589T)*, *IL-10 (C819T)*, *IL-10 (G1082A)* у больных гриппом А(Н3N2).
2. Оценить влияние SNP генов *IL-2 (T330G)*, *IL-4 (C589T)*, *IL-10 (C819T)*, *IL-10 (G1082A)* на уровень цитокинов в сыворотке крови больных гриппом А(Н3N2).
3. Изучить лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию у больных – носителей различных SNP генов иммунорегуляторных молекул – *IL-2 (T330G)*, *IL-4 (C589T)*, *IL-10 (C819T)*, *IL-10 (G1082A)* при гриппе А(Н3N2).
4. Оценить прогностическую значимость изучаемых показателей в развитии гриппа А(Н3N2).

Научная новизна

Впервые описана ось патогенеза гриппа А(Н3N2) «вирус – паттерн-распознающие рецепторы – макрофаг – лимфоцит – эффекторные молекулы – лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия», включающая SNP рецепторов *CD14 (159T)*, *TLR2 (Arg753Gln)*, *TLR3 (Phe412Leu)*, *TLR4 (Asp299Asp)*, *TLR4 (Thr399Thr)*,

цитокинов *IL-2* (*T330G*), *IL-4* (*C159T*), *IL-10* (*C819T*), *IL-10* (*G1082A*), содержание кодируемых цитокинов и показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Показано, что наибольшую значимость в развитии среднетяжелых форм гриппа А(Н3N2) имеют генотипы *-412Leu/Leu* гена *TLR3*, *-589T/T* гена *IL-4*, *-330 T/T* гена *IL-2*, уровень ЛТА и концентрация *IL-2* в сыворотке крови.

Впервые доказано, что вероятность развития гриппа А(Н3N2) возрастает у носителей аллели *T* и гомозиготного генотипа *T/T* промотора гена *IL-2* (*T330G*), аллели *T* и генотипа *T/T* промотора гена *IL-4* (*C589T*), аллели *T* и генотипа *C/T* промотора гена *IL-10* (*C819T*), аллели *A* и генотипа *G/A* промотора гена *IL-10* (*G1082A*), аллели *T* и генотипов *C/T* и *T/T* гена *CD14* (*159T*), аллели *-753Gln* и генотипа *Arg753Gln* гена *TLR2* (*Arg753Gln*), аллели *-412Leu* и генотипа *Leu412Leu* гена *TLR3* (*Leu412Phe*), аллели *-299Gly* и генотипа *Asp299Gly* гена *TLR4* (*Asp299Gly*), аллели *-399Ile* и генотипа *Thr399Ile* гена *TLR4* (*Thr399Ile*).

Обнаружено, что SNP промоторных регионов генов *IL-2* (*T330G*), *IL-4* (*C159T*), *IL-10* (*C819T*), *IL-10* (*G1082A*) влияет на продукцию молекул одноименных цитокинов при гриппе А(Н3N2): вариант *T/T* гена *IL-2* (*T330G*) ассоциирован с гиперфункцией лимфоцитов, избыточной продукцией *IL-2*; вариант *C/C* гена *IL-4* (*C589T*) – с абберантной (недостаточной) продукцией *IL-4*; вариант *C/C* гена *IL-10* (*C819T*) и *G/G* гена *IL-10* (*G1082A*) – с абберантной продукцией *IL-10*.

Выявлено, что показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) зависят от носительства генотипов промоторных регионов генов *IL-2* (*T330G*), *IL-4* (*C159T*), *IL-10* (*C819T*), *IL-10* (*G1082A*). Наивысшая способность лимфоцитов адгезировать тромбоциты выявляется у носителей генотипа *T/T* гена *IL-2* (*T330G*), генотипа *C/C* гена *IL-4* (*C589T*), генотипа *C/C* гена *IL-10* (*C819T*), генотипа *G/G* гена *IL-10* (*G1082A*).

Теоретическая и практическая значимость

Описанная патогенетическая ось, включающая сведения о генетическом полиморфизме паттерн-распознающих рецепторов, цитокинов и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, позволяет оценить путь от стимуляции патогенами иммунокомпетентных клеток до формирования лимфоцитарно-тромбоцитарных контактов, включающихся в эфферентное звено защитных реакций при гриппе А(Н3N2).

Полученные данные расширяют известные молекулярно-клеточные механизмы развития защитных реакций при гриппе А(Н3N2) и позволяют установить вероятность развития гриппа А(Н3N2) у носителей SNP генов цитокинов *IL-2* (*T330G*), *IL-4* (*C159T*), *IL-10* (*C819T*), *IL-10* (*G1082A*) и паттерн-распознающих рецепторов *CD14* (*C159T*), *TLR2* (*Arg753Gln*), *TLR3* (*Phe412Leu*), *TLR4* (*Asp299Asp*), *TLR4* (*Thr399Thr*).

Разработана модель индивидуального прогнозирования развития гриппа А(Н3N2) у клинически здоровых лиц на основе анализа полиморфизма генов *TLR2* (*Arg753Gln*), *TLR3* (*Phe412Leu*), *TLR4* (*Asp299Gly*), позволяющая определить риск инфицирования при контакте с больным гриппом А(Н3N2) (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021668224).

Методология и методы исследования диссертации

Проведено одноцентровое, проспективное, сравнительное, контролируемое исследование в параллельных группах 89 пациентов с гриппом А(Н3N2).

В работе использованы лабораторные, клинические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Индивидуальная предрасположенность к инфекции гриппа А(Н3N2) носит мультигенный характер и сопряжена с носительством SNP генов отдельных паттерн-распознающих рецепторов (*CD14*, *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*), цитокинов (*IL-2*, *IL-4*, *IL-10*).

2. Носительство отдельных SNP генов *IL-2* (*T330G*), *IL-4* (*C589T*), *IL-10* (*C819T*), *IL-10* (*G1082A*) сказывается на содержании соответствующих цитокинов, обеспечивающих кооперацию клеток в иммунном ответе, а также лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию, отражающую функциональную активность иммунокомпетентных клеток у больных гриппом А(Н3N2).

3. В развитии гриппа А(Н3N2) ведущее значение принадлежит патогенетической оси «вирус – паттерн-распознающие рецепторы – макрофаг – лимфоцит – эффекторные молекулы – лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия», в которой генетические варианты молекул рецепторов *CD14*, *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, цитокинов *IL-2*, *IL-4*, *IL-10* влияют на фенотип иммунного ответа

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Исследование представляет самостоятельный фрагмент научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (номер государственной регистрации АААА-А17-117030310232-5) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава России (протокол № 85 от 24.05.2017 г.).

Достоверность полученных результатов исследования установлена обработкой современными статистическими методами, достаточным объемом подбора когорты больных.

Материалы исследования доложены на IV и VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2017, 2019); межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 60-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной

медицинской академии «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и ВИЧ-инфекции: современные технологии эпиднадзора, диагностики, лечения и профилактики» (Чита, 2017); V Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Новосибирск, 2018); XVII, XVIII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2018, 2019); VI, VII Съездах терапевтов Забайкальского края (Чита, 2018, 2019); XII Ежегодном Всероссийском интернет-конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2020); II Ежегодной научной сессии ФГБОУ ВО ЧГМА (Чита, 2023); III научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии и лабораторной диагностики» ФГБОУ ВО ЧГМА (Чита, 2023).

Результаты исследования внедрены в научно-исследовательскую деятельность и учебный процесс кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, а также в лечебно-диагностическую работу ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Читы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования SCOPUS, 1 свидетельство регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах, проиллюстрирована 15 таблицами, 10 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, включающего 252 источника, в том числе 115 отечественных и 137 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и правилами клинической практики в Российской Федерации.

В исследование включены 89 пациентов с гриппом А(Н3N2) средней степени тяжести (по МКБ–10: J-10). Возраст больных составил 47,0 [31,0; 68,0] лет. В исследуемой группе было 36 мужчин и 53 женщины (соотношение составило 1:1,5). Когорты мужчин и женщин сопоставимы по возрасту (45,0 [29,0; 64,0] и 48,0 [34,0; 58,7] лет соответственно, $p > 0,05$).

Критерии включения: давность заболевания не более 6 суток, наличие симптомов интоксикации (умеренной головной боли), повышение t° тела $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$, одного или нескольких симптомов катарального воспаления дыхательных путей (умеренный кашель, насморк), лабораторное подтверждение диагноза.

Критерии исключения: отсутствие признаков гриппоподобного заболевания, детский возраст, отсутствие лабораторного подтверждения гриппа, иные любые инфекционные заболевания, обострение хронических воспалительных процессов, выраженная аутоиммунная патология, наличие тяжелой сопутствующей патологии, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания, наследственные и психические болезни, у женщин – беременность и ранний послеродовой период, переезд пациентов из другого региона, факт вакцинации от гриппа в данном эпидемическом сезоне, отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Добровольцы контрольной группы не должны были иметь клинических проявлений гриппа или ОРВИ, в анамнезе отрицать признаки перенесенного гриппа или ОРВИ в данном эпидемическом сезоне, а также вакцинацию от гриппа в данном эпидемическом сезоне.

Контрольная группа сформирована за 1 год до предполагаемого эпидемического сезона и составила 96 практически здоровых доноров с аналогичными исследуемой группе характеристиками, не имеющих хронических инфекционных заболеваний, аллергических и аутоиммунных реакций, острых вирусных и бактериальных инфекций.

Объектом для исследования являлась цельная кровь и ее сыворотка/плазма; забор материала осуществлялся в острый период на 1-2 сутки госпитализации и на 5-6 сутки после противовирусного и симптоматического лечения.

Для определения концентрации цитокинов (IL-2, IL-4, IL-10) в сыворотке крови использовали наборы реагентов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Измерение уровня цитокинов проводили методом твердофазного ИФА.

Определение полиморфизма генов (IL-2, IL-4, IL-10, CD14, TLR2, TLR3, TLR4) осуществляли методом ПЦР с использованием праймеров ООО «Литех» (г. Москва). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови или буккального эпителия с помощью реагента «ДНК-экспресс», затем проводилась реакция амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров.

Оценка лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии проводилась по стандартному методу [Ю.А. Витковский, 1999].

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0». При нормальном распределении количественного признака, данные представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения ($M \pm SD$). При отличии от нормального распределения

количественного признака данные представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха (Ме [25; 75 перцентили]). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Статистическая значимость OR оценивалась, исходя из значений 95% доверительного интервала. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 (Пирсона) с поправкой Йейтса. Предсказания значений ряда зависимых переменных по известным значениям других переменных осуществлялось с помощью множественного регрессионного анализа. Для оценки вероятности развития события использовали метод бинарной логистической регрессии. Диагностическую ценность разработанной модели определяли путем построения ROC-кривой с последующим расчетом площади под ней. Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Исследование генетического полиморфизма цитокинов при гриппе *Полиморфизм промотора гена IL-2 (T330G) и его влияние на показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и содержание интерлейкина 2 в крови пациентов при гриппе А(Н3N2)*

Выявлено, что в группе больных гриппом встречаемость полиморфных вариантов *IL-2 (T330G)* существенно отличалась от контрольной группы. У пациентов значительно превалировала мажорная аллель *T* с частотой 0,618 по сравнению с группой здоровых лиц – 0,453 ($\chi^2=10,08$; $p=0,002$). При этом в группе больных значительно чаще регистрировался гомозиготный генотип *T/T* (43,8%) промотора гена *IL-2 (T330G)* (в 2,2 раза) по сравнению с контрольной группой. Распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: *T/T* – 19,8%, *T/G* – 51,0%, *G/G* – 29,2% ($\chi^2=12,39$; $p=0,002$) (табл. 1).

Исходя из полученных данных о распределении частот, шанс развития гриппа А(Н3N2) возрастает у лиц-носителей мажорной аллели *T* (OR=1,95 [CI95%: 1,29–2,96]) ($p=0,002$) и гомозиготного генотипа *T/T* (OR=3,16 [CI95%: 1,64–6,08]) промотора гена *IL-2 (T330G)* ($p=0,002$). Вероятность развития заболевания снижена у обладателей минорной аллели *G* (OR=0,51 [0,34–0,78]) и гетерозиготного варианта *T/G* (OR=0,54 [0,30–0,91]).

Таблица 1 – Встречаемость SNP *IL-2 (T330G)* у здоровых лиц и больных гриппом А(Н3N2)

Группа	Аллель	Частота аллели, P	χ^2 ; p	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 ; p
Больные гриппом А(Н3N2) (n=89)	T	0,618	10,08 0,002	T/T	43,8	12,39 0,002
	G	0,382		T/G	36,0	
				G/G	20,2	
Контрольная группа (n=96)	T	0,453	0,002	T/T	19,8	0,002
	G	0,547		T/G	51,0	
				G/G	29,2	

Проследив функцию ЛТА и концентрацию ИЛ-2 у больных гриппом А(Н3N2) в зависимости от полиморфных вариантов региона Т330G гена ИЛ-2, обнаружено, что у пациентов-носителей варианта Т/Т гена ИЛ-2 (Т330G) на фоне повышенного количества лимфоцитов абсолютный показатель ЛТА достигал $0,78 [0,57; 1,09] \times 10^9/\text{л}$ ($p_1 < 0,001$), тогда как среди здоровых лиц – до $0,23 [0,21; 0,38] \times 10^9/\text{л}$ ($p_1 < 0,001$). При этом степень ЛТА также превышала контрольные показатели и составила $3,7 [3,0; 4,4]$. В группе больных гриппом А(Н3N2) у обладателей гомозигот G/G гена ИЛ-2 (Т330G) выявлено минимальное количество и наименьший абсолютный показатель ЛТА по сравнению со здоровыми ($18,8 [17,3; 23,1]$ и $0,61 [0,39; 0,83] \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p < 0,001$)).

На 5-6 сутки после проведенного лечения абсолютное число лимфоцитов среди больных гриппом А(Н3N2) составляло $1,98 [1,73; 2,21] \times 10^9/\text{л}$, при этом достоверных различий по сравнению с контрольной группой не обнаружено.

Таким образом, показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) в дебюте болезни зависят от носительства генотипов полиморфизма промотора гена ИЛ-2 (Т330G).

При изучении концентрации ИЛ-2 в сыворотке крови больных гриппом А(Н3N2) установлено, что у носителей генотипа Т/Т определяется максимальное содержание ИЛ-2 – $20,6 [17,2; 24,7]$ пкг/мл ($U=921,6$, $p < 0,001$), тогда как у обладателей гомозигот G/G обнаружено минимальное количество кодируемого цитокина – $7,9 [6,6; 8,6]$ пкг/мл ($U=582,1$, $p < 0,001$) ($H=8,07$, $p < 0,05$).

Таким образом, наивысшая розеткообразующая способность лимфоцитов и наибольшая концентрация транслируемого цитокина выявляется у носителей гомозиготного генотипа Т/Т. Данный генотип ассоциирован с гиперфункцией лимфоцитов с избыточной продукцией ИЛ-2 и усилением лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Содержание ИЛ-2 и показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) зависят от носительства генотипов

промоторного региона *T330G* гена *IL-2*. Следовательно, носительство мажорной аллели *T* и гомозиготного варианта *T/T* промотора гена *IL-2* (*T330G*) предрасполагают к развитию гриппа А(Н3N2).

Полиморфизм промотора гена IL-4 (C589T) и его влияние на показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и содержание интерлейкина 4 в сыворотке крови пациентов при гриппе А(Н3N2)

Установлено, что у больных гомозиготы *C/C* встречались в 37,1% случаев, гетерозиготы *C/T* – в 46,1%, гомозиготы *T/T* – в 16,8% ($\chi^2=13,15$; $p<0,05$). Распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: *C/C* – 62,5%, *C/T* – 31,3%, *T/T* – 6,2% ($\chi^2=13,15$; $p<0,05$) (табл. 2).

Таблица 2 – Встречаемость SNP *IL-4* (*C589T*) у здоровых лиц и больных гриппом А(Н3N2)

Группа	Аллель	Частота аллели, Р	χ^2 ; p	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 ; p
Больные гриппом А(Н3N2) (n=89)	<i>C</i>	0,601	14,13 0,0002	<i>C/C</i>	37,1	13,15 0,001
	<i>T</i>	0,399		<i>C/T</i>	46,1	
				<i>T/T</i>	16,8	
Контрольная группа (n=96)	<i>C</i>	0,781		<i>C/C</i>	62,5	
	<i>T</i>	0,219		<i>C/T</i>	31,3	
				<i>T/T</i>	6,2	

Исходя из полученных данных о распределении частот, шанс развития гриппа А(Н3N2) возрастает у лиц-носителей аллели *T* (OR=2,37 [CI95%: 1,50–3,74]) ($p=0,0002$), гетерозиготного варианта *C/T* (OR=1,88 [CI95%: 1,03–3,42]) и гомозиготного генотипа *T/T* (OR=3,04 [CI95%: 1,12–8,23]) промотора гена *IL-4* (*C589T*) ($p=0,001$). Вероятность развития заболевания снижена у обладателей аллели *C* (OR=0,42 [0,27–0,67]) и гомозиготного варианта *C/C* (OR=0,35 [0,19–0,64]).

Проследив функцию ЛТА и концентрацию IL-4 у больных гриппом А(Н3N2) в зависимости от полиморфных вариантов участка *C589T* гена *IL-4*, выявлено, что среди пациентов-носителей генотипа *C/C* полиморфизма гена *IL-4* способность лимфоцитов контактировать с тромбоцитами оказалась максимальной.

В динамике на 5-6 сутки от момента госпитализации и проводимого лечения, нами отмечена нормализация показателей ЛТА вне зависимости от носительства генотипов гена *IL-4* (*C589T*).

Таким образом, носительство аллели *T*, гетерозиготного варианта *C/T* и гомозиготного генотипа *T/T* гена *IL-4* (*C589T*) увеличивают вероятность развития гриппа А(Н3N2). Содержание *IL-4* и показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) зависят от носительства генотипов промоторного региона *C589T* гена *IL-4*. У носителей гомозиготного генотипа *C/C* гена *IL-4* (*C589T*) определена абберантная (недостаточная) продукция *IL-4*.

Полиморфизм промоторных регионов гена IL-10 (C819T, G1082A) и их влияние на показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и содержание интерлейкина 10 в крови пациентов при гриппе А(Н3N2)

В группе пациентов в 1,2 раза реже выявлялась аллель *C* гена *IL-10*(*C819T*) с частотой 0,697, и в 1,8 раза чаще аллель *T* – с частотой 0,303, чем в группе здоровых лиц ($\chi^2=9,68$; $p=0,002$) (табл. 3).

Носительство SNP *IL-10*(*G1082A*) у больных гриппом А(Н3N2) и здоровых лиц оказалось различным. В группе больных превалировала мажорная аллель *G* с частотой 0,624, а минорная аллель *A* – с частотой 0,376, что в 3 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=31,48$; $p=0,002$). Выявлено, что у пациентов гомозиготные варианты *G/G* встречались в 36,0% случаев, гомозиготные варианты *A/A* – в 11,2%, преобладающими были гетерозиготы *G/A* – 52,8% ($\chi^2=35,54$; $p=0,001$). В контрольной группе выявлялись все возможные генотипы, подчиняемые закону Харди-Вайнберга.

Исходя из полученных данных, вероятность развития заболевания возрастает у лиц-носителей аллели *T* (2,18 [CI95%: 1,33-3,58]) и генотипа *C/T* (2,88 [CI95%: 1,56-5,32]) гена *IL-10* (*C819T*), аллели *A* (4,23 [CI95%: 2,50-7,14]) и генотипа *G/A* (5,60 [CI95%: 2,84-11,04]) гена *IL-10* (*G1082A*). Вероятность развития заболевания снижена у лиц-носителей аллели *C* (0,46 [CI95%: 0,28-0,75]) и генотипа *C/C* (0,34 [CI95%: 0,18-0,62]) гена *IL-10* (*C819T*), аллели *G* (0,24 [CI95%: 0,14-0,40]) и генотипа *G/G* (0,15 [CI95%: 0,08-0,28]) гена *IL-10* (*G1082A*).

Таблица 3 – Встречаемость SNP *IL-10* у здоровых лиц и больных гриппом А(Н3N2)

Группа	Аллель	Частота аллели, P	χ^2 ; p	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 ; p
<i>C819T</i>						
Больные гриппом А(Н3N2) (n=89)	C	0,697	9,68 0,002	CC	43,8	12,85 0,002
	T	0,303		CT	51,7	
Контрольная группа (n=96)	C	0,833		TT	4,5	
	T	0,167		CC	69,8	
				CT	27,1	
				TT	3,1	
<i>G1082A</i>						
Больные гриппом А(Н3N2) (n=89)	G	0,624	31,48 0,002	GG	36,0	35,54 0,001
	A	0,376		GA	52,8	
Контрольная группа (n=96)	G	0,875		AA	11,2	
	A	0,125		GG	79,2	
				GA	16,7	
				AA	4,2	

При изучении контактных взаимодействий клеток было установлено, что у больных гриппом А(Н3N2) повышается интенсивность розеткообразования между тромбоцитами и лимфоцитами. На 5-6 сутки различий в содержании исследуемых показателей не выявлено.

Сопоставив концентрацию IL-10 в крови пациентов с гриппом А(Н3N2) в зависимости от полиморфных вариантов гена *IL-10*, было отмечено ее увеличение по сравнению с группой здоровых лиц при отсутствии иммунной стимуляции.

2. Исследование полиморфизма сигнальных молекул *CD14 (C159T)*, *TLR2 (Arg753Gln)*, *TLR3 (Phe412Leu)*, *TLR4 (Asp299Gly)* и *TLR4 (Thr399Ile)* у больных гриппом А(Н3N2) и здоровых лиц

Среди пациентов в 2,2 раза чаще определялась аллель *T*, и в 1,5 раза реже встречалась аллель *C*, чем в группе здоровых лиц ($\chi^2=28,54$; $p=0,0001$) (табл. 4).

В группе больных гриппом А(Н3N2) реже всего регистрировался генотип *T/T* (22,5%), и преобладал гетерозиготный вариант *C/T* (51,7%) ($\chi^2=27,17$; $p=0,0003$). Распределение полиморфных вариантов в контрольной группе оказалось следующим: *C/C* – 62,5%, *C/T* – 31,3%, *T/T* – 6,2% ($\chi^2=27,17$; $p=0,0003$).

Исходя из полученных результатов, шанс развития гриппа А(Н3N2) у обладателей аллели *C* равен 0,30 [CI95%: 0,19–0,47], тогда как у лиц-носителей аллели *T* – 3,34 [CI95%: 2,13–5,24].

Таблица 4 – Встречаемость SNP *CD14* (*C159T*) у больных гриппом А(Н3N2) и здоровых лиц

Генотипы (%) Аллели (P)	Контрольная группа n=96	Больные гриппом А(Н3N2) n=89	χ^2 (p)
<i>C/C</i>	62,5%	25,8%	27,17 0,0003
<i>C/T</i>	31,3%	51,7%	
<i>T/T</i>	6,2%	22,5%	
<i>C</i>	0,781	0,517	28,54 0,0001
<i>T</i>	0,219	0,483	

Обнаружено, что в группе больных гриппом А(Н3N2) встречаемость полиморфных вариантов *TLR2* (*Arg753Gln*), *TLR3* (*Phe412Leu*), *TLR4* (*Asp299Gly*) и *TLR4* (*Thr399Ile*) существенно отличалась от контрольной группы (табл. 5).

Таблица 5 – Встречаемость SNP *TLR2* (*Arg753Gln*), *TLR3* (*Phe412Leu*), *TLR4* (*Asp299Gly*), *TLR4* (*Thr399Ile*) у больных гриппом А(Н3N2) и здоровых лиц

Исходя из полученных данных, шанс развития гриппа А(Н3N2) повышается у носителей аллели *-753Gln TLR2* (OR=2,23 [CI95%: 1,07–4,62]), генотипа *Arg753Gln TLR2* (OR=3,00 [CI95%: 1,33–6,73]), аллели *-412Leu TLR3* (OR=2,61 [CI95%: 1,44–4,72]), генотипа *Leu412Leu TLR3* (OR=2,39 [CI95%: 1,04–3,61]), аллели *-299Gly TLR4* (OR=2,68 [CI95%: 1,35–5,34]), генотипа *Asp299Gly TLR4* (OR=2,15 [CI95%: 1,02–4,70]), аллели *-399Ile TLR4* (OR=2,80 [CI95%: 1,38–5,70]), генотипа *Thr399Ile TLR4* (OR=2,30 [CI95%: 1,06–4,88]).

Генотипы (%) Аллели (P)	Больные гриппом A(H3N2) n=89	Контрольная группа n=96	χ^2 (p)
<i>TLR2 (Arg753Gln)</i>			
<i>Arg</i>	0,871	0,938	4,80
<i>Gln</i>	0,129	0,063	0,03
<i>Arg/Arg</i>	74,2%	88,5%	8,26
<i>Arg/Gln</i>	25,8%	10,4%	0,02
<i>Gln/Gln</i>	0%	1,1%	
<i>TLR3 (Phe412Leu)</i>			
<i>Phe</i>	0,567	0,751	9,45
<i>Leu</i>	0,433	0,249	0,009
<i>Phe/Phe</i>	35,9%	59,3%	11,68
<i>Phe/Leu</i>	41,6%	31,3%	0,003
<i>Leu/Leu</i>	22,5%	9,4%	
<i>TLR4 (Asp299Gly)</i>			
<i>Asp</i>	0,837	0,932	8,32
<i>Gly</i>	0,163	0,068	0,004
<i>Asp/Asp</i>	73,0%	87,5%	6,97
<i>Asp/Gly</i>	21,3%	11,5%	0,03
<i>Gly/Gly</i>	5,6%	1,0%	
<i>TLR4 (Thr399Ile)</i>			
<i>Thr</i>	0,843	0,938	8,61
<i>Ile</i>	0,157	0,063	0,003
<i>Thr/Thr</i>	71,9%	87,5%	8,39
<i>Thr/Ile</i>	24,7%	12,5%	0,02
<i>Ile/Ile</i>	3,4%	0%	

3. Модель индивидуального прогнозирования развития гриппа A(H3N2) у клинически здоровых лиц на основе анализа полиморфизма генов *TLR2 (Arg753Gln)*, *TLR3 (Phe412Leu)*, *TLR4 (Asp299Gly)*, *TLR4 (Thr399Ile)*

Для создания модели прогнозирования были определены частоты встречаемости SNP *TLR2 (Arg753Gln)*, *TLR3 (Phe412Leu)*, *TLR4 (Asp299Gly)*, *TLR4 (Thr399Ile)* и определена их значимость в структуре модели.

Уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$K = \frac{1}{1 + e^{0,79 - 0,36 \cdot TLR2 - 0,68 \cdot TLR3 - 0,81 \cdot TLR4}}$$

где -0,79 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 0,36, 0,68, 0,81 – нестандартизованные коэффициенты b ; e – основание натурального логарифма (e)

= 2,72); полиморфные варианты генов *TLR2* (*Arg753Gln*), *TLR3* (*Phe412Leu*), *TLR4* (*Asp299Gly*) принимают значение «0» при доминантной (нормальной) гомозиготе, «1» – при гетерозиготе, «2» – при рецессивной (патологической) гомозиготе.

Значение коэффициента К, равное 0,52 и более, свидетельствует о высокой вероятности развития гриппа А(Н3N2) при контакте с вирусом *Influenza virus A*, менее 0,52 – о низкой вероятности ($V=0,32$, $p<0,001$).

Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,52, специфичность – 0,79, точность – 0,66. Площадь под ROC-кривой составляет 0,85 [CI95%: 0,61–0,76], $p<0,001$; стандартная ошибка – 0,04.

Оценка информативности разработанной модели определена путём ROC-анализа (рис. 1).

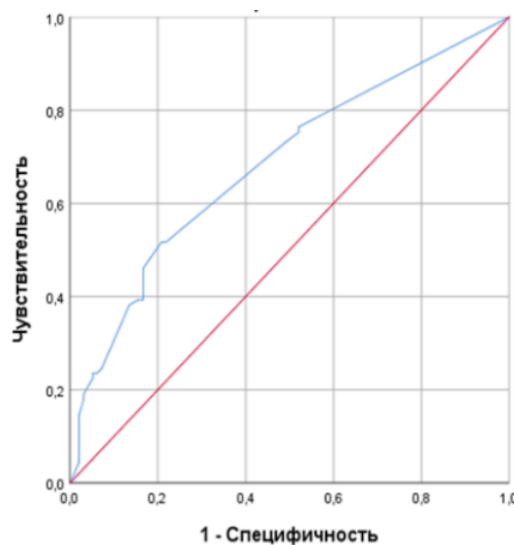


Рисунок 1. Площадь под ROC-кривой для разработанной модели

4. Регрессионная многофакторная модель патогенетических механизмов развития гриппа А(Н3N2) с учетом полиморфизма генов иммунорегуляторных молекул, содержания ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 в плазме крови и параметров лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии

На основе всех изученных полиморфизмов мы провели многофакторный регрессионный анализ, в котором оценили описываемую патогенетическую ось.

Регрессионная модель включала данные о распределении SNP генов *CD14* (*C159T*), *TLR2* (*Arg753Gln*), *TLR3* (*Phe412Leu*), *TLR4* (*Asp299Asp*), *TLR4* (*Thr399Thr*), *IL-2* (*T330G*), *IL-4* (*C589T*), *IL-10* (*C819T*), *IL-10* (*G1082A*), содержания ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 в плазме крови, параметрах лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии.

Результаты многофакторной регрессии показали, что высокая связь с развитием гриппа А(Н3N2) обнаруживается при определении мутации *412Leu/Leu* гена *TLR3* (*Phe412Leu*) (шаг 1). Точность прогнозирования повышается при добавлении генотипа *-589T/T* гена *IL-4* (шаг 2), генотипа *330T/T* гена *IL-2* (шаг 3), содержания ИЛ-2 (шаг 4), параметров лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (шаг 5). При добавлении других исследуемых показателей значимая прогностическая мощность не увеличивалась (табл. 6).

Таблица 6 – Прогностическое значение показателей в многофакторной модели развития гриппа А(Н3N2)

N=185	β	Std. Err. of β	B	Std. Err. B	P
Св. член			1,903653	0,116792	0,000001
<i>-412Leu/Leu</i> гена <i>TLR3</i>	0,110423	0,029922	0,091830	0,024884	0,0003
<i>-589T/T</i> гена <i>IL-4</i>	0,083957	0,029966	0,062937	0,022464	0,0005
<i>-330T/T</i> гена <i>IL-2</i>	-0,072314	0,030073	-0,050106	0,020838	0,002
Концентрация ИЛ-2	0,278356	0,108329	0,015633	0,006084	0,006
ЛТА	-0,153819	0,071682	-0,012989	0,006053	0,009

Примечание: n – количество наблюдений; β – регрессионный коэффициент; Std. Err. of β – стандартная ошибка β ; B – свободный член; Std. Err. B – стандартная ошибка B; p – уровень статистической значимости.

Учитывая результаты, полученные в процессе наших исследований представлена концептуальная схема участия единичных полиморфизмов и их влияние на концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов и функцию ЛТА в иммунопатогенезе гриппа А(Н3N2).

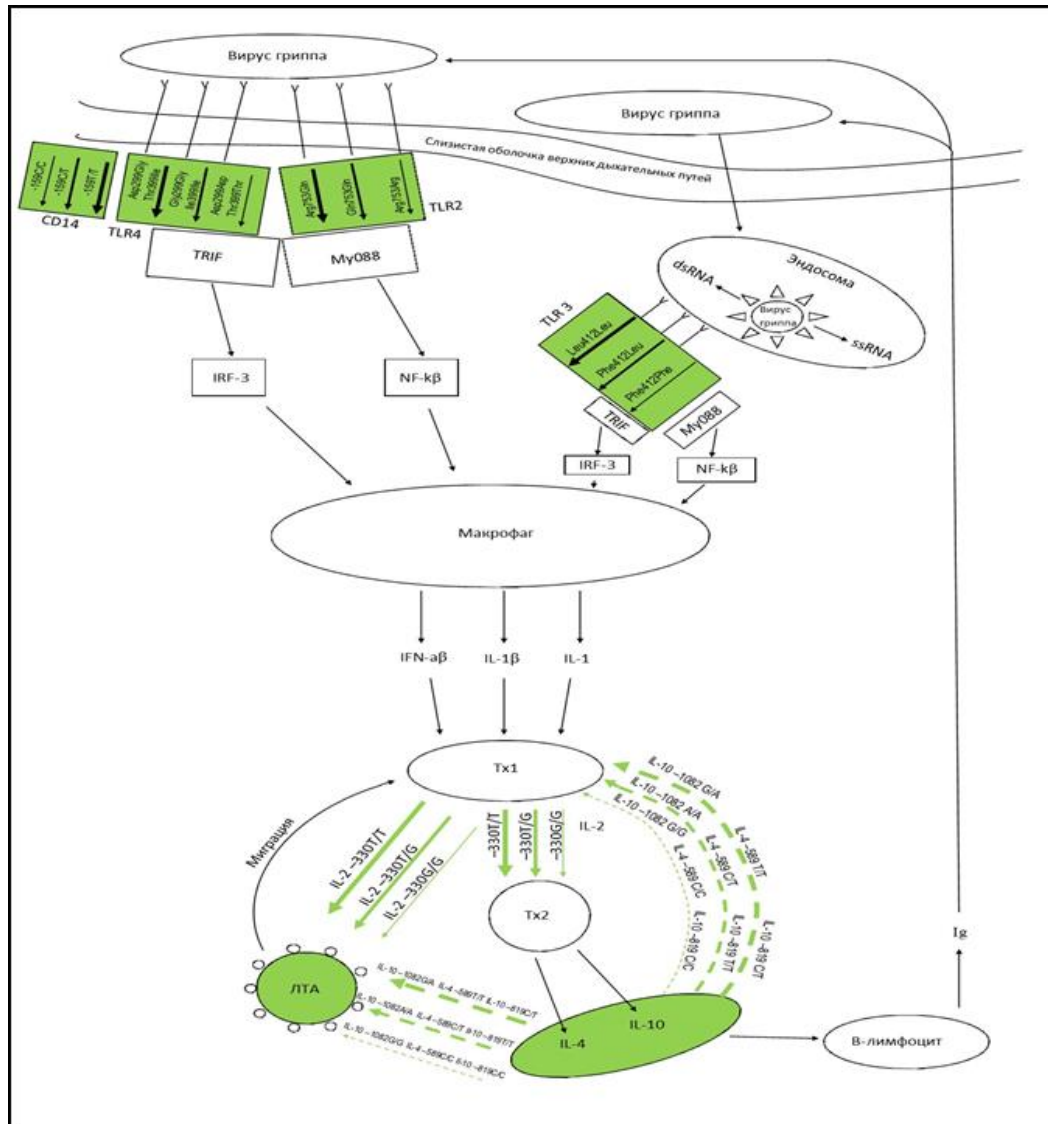


Рисунок 2 – Схема патогенеза гриппа (по данным Емельяновой А.Н. (2015), Смирнова В.С. и соавт. (2019)) с дополнениями по результатам настоящего исследования: точки влияния SNP генов *IL-2*, *IL-4*, *IL-10*, *CD14*, *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, соответствующих цитокинов и ЛТА)

Примечание: на схеме цельные линии (—) – стимуляция, пунктирная (- - - - -) – торможение, а толщина линий с указанием полиморфных вариантов генов интерлейкинов условно пропорциональна концентрации молекул, кодируемых SNP.

Таким образом, в настоящей работе нами предпринята попытка объяснить механизмы патогенеза инфекционного процесса при встрече с вирусом А(Н3N2) в зависимости от индивидуальных особенностей защитных механизмов, определяемых генетическими вариантами молекул-участников врожденного и адаптивного иммунитета.

Данная научная работа соответствует концепции приоритетного направления стратегии развития науки и здравоохранения России, в частности – «развитие персонализированной медицины, основанной на современных научных

достижениях», «разработка и внедрение современных молекулярно-генетических методов прогнозирования, диагностики и мониторинга течения заболеваний» [Указ Президента РФ № 254 от 06.06.2019, № 145 от 28.02.2024].

ВЫВОДЫ

1. У больных гриппом А(Н3N2) превалирует мажорная аллель *T* полиморфизма гена промотора *IL-2* (*T330G*) и гомозиготный генотип *T/T* по сравнению с контрольной группой. У пациентов-носителей гомозиготного варианта *T/T* SNP гена *IL-2* (*T330G*) на фоне повышенной продукции *IL-2* и содержания количества лимфоцитов, абсолютный показатель ЛТА увеличивается по сравнению со здоровыми лицами.
2. При гриппе А(Н3N2) аллель *T* SNP *IL-4* (*C589T*) встречается чаще, чем у здоровых лиц; преобладает гетерозиготный вариант *C/T* и гомозиготный вариант *T/T* (в 1,2 и 2,5 раза соответственно) по сравнению с контрольной группой. Среди пациентов-носителей генотипа *C/C* SNP *IL-4*(*C589T*) способность лимфоцитов контактировать с тромбоцитами максимальная, а при генотипе *T/T* – минимальная. Среди заболевших гриппом А(Н3N2) у обладателей гомозиготного варианта *C/C* концентрация *IL-4* в сыворотке крови наименьшая, а у гомозигот *T/T* – наибольшая.
3. У больных гриппом А(Н3N2) аллель *T* гена *IL-10* (*C819T*) выявляется чаще, а аллель *C* – реже по сравнению со здоровыми. У больных гриппом А(Н3N2) превалирует гетерозиготное носительство аллелей – генотип *C/T* SNP *IL-10* (*C819T*). Среди пациентов с гриппом А (Н3N2) в 3 раза чаще встречается минорная аллель *A* и генотип *A/A* SNP *IL-10* (*G1082A*). Способность лимфоцитов контактировать с тромбоцитами – максимальная у носителей геноварианта *C/C* гена *IL-10* (*C819T*) и *G/G* гена *IL-10* (*G1082A*) при минимальной концентрации *IL-10* в сыворотке крови.
4. Носительство аллели *T* SNP *CD14* (*C159T*) у больных гриппом выявляется чаще, а *C* – реже по сравнению со здоровыми. Частота генотипа *T/T* у больных в 3 раза превышает его встречаемость среди здоровых лиц. У заболевших гриппом А(Н3N2) превалирует аллель *-753Gln* гена *TLR2* в виде гетерозиготного носительства *Arg/Gln*. У больных гриппом в 2 раза чаще регистрируется аллель *-412Leu* гена *TLR3* и в 3 раза чаще гомозиготные варианты ее носительства (*Leu412Leu*). У пациентов с гриппом А(Н3N2) аллель *-299Gly* SNP *TLR4* (*Asp299Gly*) и ее гомозиготный вариант *TLR4* (*Gly299Gly*) обнаруживается в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе. У них аллель *-399Ile* SNP гена *TLR4* (*Thr399Ile*) в гетеро- и гомозиготном носительстве в 2,5 раза встречается чаще по сравнению со здоровыми.

5. Наиболее значимыми в патогенетических механизмах неосложненных форм гриппа А(Н3N2) является носительство геновариантов *-412Leu/Leu* гена *TLR3*, *-589T/T* гена *IL-4*, *-330 T/T* гена *IL-2*, уровень ЛТА и концентрация IL-2 в сыворотке крови.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК Минобрнауки России:

1. Генетический полиморфизм TOLL-подобного рецептора-3 у больных гриппом А(Н3N2) и гриппом В / А.С. Емельянов, Г.А. Чупрова, А.Н. Емельянова, Ю.А. Витковский. – DOI 10.52485/19986173_2021_1_17 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2021. – № 1. – С. 17–21. – URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/48> (дата обращения: 13.05.2021).
2. Полиморфизм промотора гена IL-4 (С589Т) и его влияние на показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и содержание интерлейкина 4 в крови пациентов при гриппе А(Н3N2) / А.С. Емельянов, Г.А. Чупрова, А.Н. Емельянова, Ю.А. Витковский. – DOI 10.52485/19986173_2022_4_42 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2022. – № 4. – С. 42–49. – URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/99> (дата обращения: 15.01.2023).
3. Генетический полиморфизм некоторых генов TOLL-подобных рецепторов у пациентов с гриппом А (Н3N2) / Г.А. Чупрова, А.Н. Емельянова, А.С. Емельянов [и др.]. – DOI 10.17816/KMJ109935 // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, № 2. – С. 192–197. (Scopus)

Программа для ЭВМ:

4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021668224 Российская Федерация. Программа для оценки риска инфицирования при контакте с больным гриппом А(Н3N2) / Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2021668244 ; дата поступления 29.10.2021 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 11.11.2021. – 1 с.

Публикации в прочих изданиях:

5. Показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) / Г.А. Чупрова, А.С. Емельянов, А.Н. Емельянова [и др.] // Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и ВИЧ-инфекции: современные технологии эпиднадзора, диагностики, лечения и профилактики : материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященная 60-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии : сборник материалов конференции, 7-

- 8 сентября 2017 г., г. Чита / ответственный за выпуск А.Н. Емельянова. – Чита, 2017. – С. 47–49.
6. Роль генетического полиморфизма TOLL-подобного рецептора 3 в развитии гриппа А(Н3N2) / А.С. Емельянов, А.Н. Емельянова, Г.А. Чупрова, Ю.А. Витковский // VII съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 21-22 марта 2019 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2019. – С. 10–11. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-19-4.
 7. Polymorphism of the interleykin-2 gene promoter (T330G) in patients with influenza A (H3N2) / G.A. Chuprova // Медицина завтрашнего дня : материалы XVIII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 23-26 апреля 2019 г., г. Чита / ответственный за выпуск Д.М. Серкин. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2019. – С. 394–395. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана.
 8. Генетический полиморфизм CD14 (C159T) у больных гриппом А(Н3N2) в Забайкальском крае / А.Н. Емельянова, А.С. Емельянов, Г.А. Чупрова [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: материалы XI ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, г. Москва, 1-3 апреля 2019 г. / под редакцией В.И. Покровского. – Москва : Медицинское маркетинговое агентство, 2019. – С. 57. – ISBN 978-5-9905908-4-7.
 9. Грипп А(Н3N2): полиморфизм промотора гена интерлейкина-2 (T330G) / А.С. Емельянов, Г.А. Чупрова, А.Н. Емельянова [и др.] // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания : материалы VI Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, г. Сочи, 30 октября-2 ноября 2019 г. / под редакцией Н.В. Говорина [и др.]. – Краснодар : Новация, 2019. – С. 84–85. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-7992-0817-2.
 10. Современные возможности прогнозирования гриппа А(Н3N2) / А.Н. Емельянова, А.С. Емельянов, Г.А. Чупрова, Ю.А. Витковский // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 1 (S1). – С. 54–55. (Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика : Российская научно-практическая конференция, 28 февраля-1 марта 2019 г., г. Санкт-Петербург).
 11. Полиморфизм гена интерлейкина-4 (C589T) у больных гриппом А(Н3N2) / А.С. Емельянов, Г.А. Чупрова, А.Н. Емельянова [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика : сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 7-9 сентября 2020 г., г. Москва / под редакцией В.И. Покровского. – Москва : Медицинское маркетинговое агентство, 2020. – 74 с. – ISBN 978-5-9905908-6-1.
 12. Полиморфизм промоторных регионов гена IL-10 (C819T, G1082A) и их влияние на содержание интерлейкина 10 и показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной

адгезии при гриппе А(Н3N2) / А.Н. Емельянова, А.С. Емельянов, Г.А. Чупрова [и др.]. – DOI 10.25587/SVFU.2022.29.4.002 // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки». – 2022. – № 4. – С. 27–35.

13. Полиморфизм промотора гена интерлейкина-2 (T330G) и показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) / Г.А. Чупрова, А.Н. Емельянова, А.С. Емельянов, Ю.А. Витковский // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 125–130. (Scopus)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОРВИ	– острые респираторно-вирусные инфекции
ЛТА	– лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
CD	– кластер дифференцировочных антигенов
CI	– доверительный интервал
IFN	– интерферон
IL	– интерлейкин
OR	– отношение шансов
SNP	– полиморфизм единичных нуклеотидов
TGF	– трансформирующий фактор роста
TLR	– toll-подобные рецепторы