

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

**Краткий аналитический отчет о результатах
выполненных научно-исследовательских работ
в рамках Государственного задания за 2019 год**

**Тема 1: Полиморфизмы генов физиологических систем организма и иммунитет
при тяжелых бактериальных и вирусных инфекциях (2018-2020)**

Научная платформа – Иммунология.

Руководитель – Мальцева Нина Васильевна.

Цель работы. Поиск молекулярно-генетических и гуморальных прогностических маркеров коинфекции ВИЧ и туберкулез (ВИЧ/ТБ).

Результаты. Обследованы 113 больных коинфекцией ВИЧ/ТБ в возрасте от 24 до 58 лет – 70 мужчин и 43 женщины, находившиеся на стационарном лечении в ГКУЗ Кемеровской области «Новокузнецком клиническом противотуберкулезном диспансере» г. Новокузнецка в период 2017-2019 гг. В образцах плазмы крови определены концентрации общих (неспецифических) иммуноглобулинов классов E, M, G, A (в том числе, секреторного иммуноглобулина A, sIgA) методом ИФА. Генотипированы 109 пациентов (41 женщина и 68 мужчин) по генным локусам *rs1208 NAT2^{Lys268Arg(A803G)}*, *rs2243250 IL4^{C589T}*, *rs1800896 IL10^{G-1082A}*, *rs1800629 TNF^{G-308A}*, *rs4696480 TLR2^{Arg753Gln}*, *rs1061170 CFH^{Tyr402His}* методом ПЦР. Для статистической обработки результатов использованы пакеты лицензионных программ InStatII, Microsoft Excel, SPSS2. В плазме крови больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез содержание неспецифических (общих) иммуноглобулинов IgE, IgM, IgG, IgA и секреторного IgA повышено в 2-7 раз в сравнении с практически здоровыми лицами, что указывает на активацию Th2-звена иммунитета. У умерших больных количество IgE и sIgA выше, чем у живущих. Разработан новый способ прогноза клинического течения ВИЧ/ТБ с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* (ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ) и предложен коэффициент предикции летального исхода, равный отношению произведения концентраций общих IgE (в МЕ/мл), IgM (в мг/мл), IgA (в мг/мл) и секреторного IgA (в мг/л) в плазме крови к количеству CD4-лимфоцитов в 1 мкл крови (КП= IgE×IgM×IgA×sIgA / CD4) позволяющий прогнозировать неблагоприятный исход заболевания с 56,7-кратным относительным риском и имеющий преимущества при прогнозе в сравнении с показателем количества CD4-лимфоцитов. Искомые ассоциации полиморфных локусов генов *rs1208*, *rs2243250*, *rs1800629*, *rs4696480*, *rs1061170* с исходом ВИЧ/ТБ не выявлены. Носительство мутантного варианта *IL10^{A-1082A}* снижает риск летального исхода у больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ. Нормальный уровень IgE и sIgA при носительстве мутантных вариантов *NAT2^{Arg268Arg(G803G)}* и *IL10^{A-1082A}*, соответственно, может быть одним из механизмов благоприятного клинического течения коинфекции ВИЧ/ТБ.

ВЫВОДЫ

1. Выявленный большой интервал индивидуальной variability количества CD4-лимфоцитов как среди умерших, так и среди живущих обследованных пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез и средняя по выраженности отрицательная корреляционная связь между количеством CD4-лимфоцитов и летальным исходом являются недостатком использования показателя количества CD4-лимфоцитов для предикции летальности.
2. В плазме крови больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез содержание неспецифических (общих) иммуноглобулинов IgE, IgM, IgG, IgA и секреторного IgA повышено в сравнении с практически здоровыми лицами, что указывает на активацию Th2-звена иммунитета при данном заболевании.
3. На основании выявленного роста концентрации общего IgE и секреторного IgA у умерших больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в сравнении с живущими при множественной лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* и положительной корреляционной связи данных показателей с летальным исходом, отрицательной корреляционной связи между содержанием общего IgE и количеством CD4-лимфоцитов предложен коэффициент предикции летального исхода (КП) у больных ВИЧ/ТБ с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*, равный отношению произведения концентраций общих IgE (в МЕ/мл), IgM (в мг/мл), IgA (в мг/мл) и секреторного IgA (в мг/л) в плазме крови к количеству CD4-лимфоцитов в 1 мкл крови ($KП = \frac{IgE \times IgM \times IgA \times sIgA}{CD4}$).
4. При коинфекции ВИЧ/ТБ с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* между КП и летальным исходом выявлена сильная положительная корреляционная связь, КП более 200 выявляется у 77% умерших и 6% живущих больных, при превышении КП значения 200 прогнозируется летальный исход с 56,7-кратным относительным риском, что в совокупности указывает на преимущество использования КП при прогнозе летального исхода в сравнении с показателем количества CD4-лимфоцитов.
5. Разработан новый способ предикции летального исхода коинфекции ВИЧ/ТБ с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*, позволяющий прогнозировать неблагоприятный исход заболевания с высокой вероятностью.
6. Мутантный генотип $IL10^{A-1082A}$ может положительно влиять на клиническое течение коинфекции ВИЧ/ТБ, т.к. гомозиготное носительство аллеля $IL10^{1082A}$ снижает риск летального исхода у больных ВИЧ/ТБ, напротив, риск умереть при носительстве аллеля $IL10^{G-1082}$, т.е. генотипа $IL10^{G-1082G} / IL10^{G-1082A}$ (доминантная модель наследования) очень высока.
7. Для исследования роли полиморфизма гена *NAT2* в патогенезе коинфекции ВИЧ/туберкулез необходим анализ ассоциаций его гаплотипических сочетаний, формирующих различные фенотипы ацетилирования, с клиническими параметрами заболевания.

Опубликовано 2 статьи в журналах списка ВАК, получено 4 патента РФ на изобретения, имеется 6 публикаций в других изданиях, в том числе материалах научных конференций регионального, федерального и международного статуса.

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

1. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Смирнова А.Ш., Кан С.Л. Полиморфизм и синергизм генов системы гемостаза в патогенезе инфекционного эндокардита. Молекулярная медицина. 2019. Т. 17. № 4. С. 45-51. doi.org/10.29296/24999490-2019-04-07
2. Мальцева Н.В., Смирнова А.Ш., Рублевская А.С., Бичан Н.А.. Возможные генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертонии при табакокурении. Кардиология. 2019;59(1S):4-10. doi.org/10.18087/cardio.2556

Патенты

1. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Смирнова А.Ш., Горбатовский Я.А. Способ прогнозирования исхода инфекционного эндокардита Патент РФ № 2677469. – №2018118932,, приоритет 22.05.2018. – опубл. 17.01.2019 Бюл.№ 2
2. Мальцева Н.В. , Смирнова А.Ш., Колбаско А.В., Онищенко А.Л.Рублевская А.С. Способ экспресс-выделения ДНК из размороженной крови. Патент на изобретение РФ № 2679907. – заявка №2018108722, приоритет 12.03.2018. – опубл. 14.02.2019 Бюл.№ 5
3. Мальцева Н.В., Онищенко А.Л.Смирнова А.Ш.,Исаков И.Н.,Макогон С.И. Способ прогнозирования эффективности лечения тимололом первичной открытоугольной глаукомы. Патент на изобретение РФ № 2694744. – заявка №2018145347, приоритет 18.12.2018. – опубл. 17.07.2019 Бюл.№ 20.
4. Мальцева Н.В. Викторова И.Б. Казанцева О.М., Архипова С.В., Ханина А.Л. Способ прогнозирования летального исхода при клиническом течении коинфекции ВИЧ и туберкулез, сопровождающимся множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*. Патент на изобретение РФ №2710266. – заявка №2019130688, приоритет 26.09.2019. – опубл. 25.12.2019 Бюл.№ 36

Публикации в других изданиях

1. Мальцева Н.В., Онищенко А.Л., Смирнова А.Ш., Исаков И.Н. Возможный персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы тимололом. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2018;(2):25-26.
2. Казанцева О.М. Полиморфизм гена NAT2 в прогнозе сепсиса. В кн.:X Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: сборник материалов конференции; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2019. Т. I. 340 с., с.134-136
3. Казанцева О.М., Смирнова А.Ш. Полиморфизм генов системы гемостаза в патогенезе инфекционного эндокардита и сепсиса. В кн.: X Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: сборник материалов конференции; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2019. Т. I. 340 с., с.136-139
4. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Смирнова А.Ш., Кан С.Л., Казанцева О.М. Ассоциация полиморфизма генов системы гемостаза с риском развития острого инфекционного эндокардита. В кн.: «Многопрофильная больница: Хирургия травмы »: Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции, г. Ленинск-Кузнецкий, 24-26 мая 2019/СО РАН (медицинское отделение), ГАУЗ КО ОКЦОЗШ. « Кемерово: ООО «Примула», 2019.» -с.:274, С.20-21.
5. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Смирнова А.Ш., Кан С.Л., Казанцева О.М. Исследование ассоциации полиморфизма генов системы гемостаза с исходом

инфекционного эндокардита и сепсиса. В кн.: «Многопрофильная больница: Хирургия травмы »: Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции, г. Ленинск-Кузнецкий, 24-26 мая 2019/СО РАН (медицинское отделение), ГАУЗ КО ОКЦОЗШ. « Кемерово: ООО «Примула», 2019.» -с.:274, С.22-23.

6. Казанцева О.М., Викторова И.Б., Мальцева Н.В., Ханин А.Л. Прогноз летального исхода при клиническом течении коинфекции ВИЧ-туберкулез, сопровождающимся множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*. В кн: «Медицина XXI века. Сб. материалов IX научно-практической конференции молодых ученых»/ Под ред. А.В.Колбаско – Новокузнецк: НГИУВ-филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2019. – 89 с. – С.25-26.