



## ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРСИСТЕНЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ TNF- $\alpha$ , IL-10 И TLR4 В ПОПУЛЯЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ

**Джураев М.Г.  
Азимова С.Б.**

*Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан*

**Актуальность.** Восприимчивость организма к цитомегаловирусу (ЦМВ) определяется не только состоянием иммунной системы, но и генетическими факторами, модулирующими эффективность иммунного ответа и клинические исходы инфекции. Среди генов-кандидатов, регулирующих различные звенья иммунитета, особый интерес представляют TNF- $\alpha$ , IL-10 и TLR4, каждый из которых вовлечен в специфический патогенетический механизм взаимодействия макроорганизма с ЦМВ (Бочарова Е.А., Сидорова И.С., 2020; Новиков А.В., Петрова Н.Н., 2020; Wilson A.G. et al., 2018). Фактор некроза опухоли альфа является ключевым провоспалительным цитокином, усиливающим активацию макрофагов и Т-лимфоцитов. Полиморфизм G308A (rs1800629) в промоторной области гена TNF- $\alpha$  ассоциирован с повышенной транскрипционной активностью, что приводит к избыточной продукции цитокина и потенцирует воспалительное повреждение тканей (Wilson A.G. et al., 2018). Интерлейкин 10 выполняет противовоспалительную функцию, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов и ингибируя Т-клеточный ответ; повышенная экспрессия IL-10 может облегчать вирусную персистенцию путем подавления клеточного иммунитета (Фомина Н.В., Елисеева М.А., 2021; Козлов В.А., 2018). Toll-подобный рецептор 4 обеспечивает первичное распознавание вирусных молекулярных паттернов и запуск каскада врожденного иммунитета; полиморфизм A896G (rs4986790) нарушает экстрацеллюлярный домен рецептора, ослабляя первую линию противовирусной защиты (Jabłońska A. et al., 2022; Соколов А.Н., Черняева Е.В., 2019).

Несмотря на накопленные в мировой литературе данные, сведения о совместном вкладе полиморфизмов TNF- $\alpha$ , IL-10 и TLR4 в патогенез ЦМВИ остаются фрагментарными и нередко противоречивыми. Большинство исследований выполнено на европейских или восточноазиатских популяциях (Cannon M.J. et al., 2010; Zuhair M. et al., 2022), тогда как данные о центральноазиатской популяции отсутствуют, что создает существенный пробел в понимании иммуногенетических механизмов ЦМВИ применительно к условиям региона с высокой серопозитивностью.

**Цель исследования** состояла в изучении распространенности и функциональной роли полиморфизмов генов TNF- $\alpha$  (G308A, rs1800629), IL-10 (G>A, rs1800896) и TLR4 (A896G, rs4986790) в патогенезе ЦМВИ в популяции Ферганской долины Республики Узбекистан.

**Материалы и методы.** Генотипирование по трем полиморфизмам проведено у 100 больных с верифицированной ЦМВИ (I группа, n=42, латентная форма; II группа, n=58, манифестная персистирующая форма) и 80 здоровых лиц контрольной группы, сопоставимых по полу, возрасту и этническому составу. Базами исследования послужили клиника "Зам-зам", г. Андижан; Андижанская, Наманганская и Ферганская областные инфекционные больницы (2022–2025 гг.). Диагноз ЦМВИ устанавливали на основании обнаружения anti-CMV IgM и/или нарастания титра IgG (ИФА, Cobas e411, Roche) и детекции ДНК ЦМВ (ПЦР в реальном времени, Rotor-Gene Q, Qiagen). Геномную ДНК выделяли из венозной крови (QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen). Аллельную дискриминацию выполняли методом ПЦР в реальном времени с аллель-специфическими зондами TaqMan на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad). Проверку равновесия Харди-Вайнберга проводили в контрольной группе. Статистический анализ выполнен в SPSS 26.0 и R 4.2: критерий  $\chi^2$  Пирсона, точный тест Фишера, расчет OR, RR с 95% ДИ. Полученные результаты считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Распределение генотипов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга для всех трех локусов ( $p > 0,05$ ), что подтверждает репрезентативность выборки и отсутствие систематических ошибок генотипирования.

Частота аллели А Полиморфизм TNF- $\alpha$  (G308A) последовательно нарастала от контрольной группы к группе с манифестной формой ЦМВИ: 22,5% в контроле, 26,2% в I группе, 41,4% во II группе ( $\chi^2=12,43$ ;  $p < 0,001$ ). Гетерозиготный генотип GA был обнаружен у 51,7% больных II группы против 35,0% у здоровых (OR=1,98; 95% ДИ 1,04–3,78;  $p=0,04$ ). Протективный генотип GG расценен как фактор защиты, его частота последовательно снижалась от 60,0% в контроле до 32,8% при персистенции ЦМВИ (OR=0,33;  $p=0,003$ ). Избыточная продукция TNF- $\alpha$ , обусловленная наличием аллели А, потенцирует воспалительное повреждение тканей и активирует каскад апоптоза инфицированных клеток, что усиливает органную дисфункцию при хронической ЦМВИ.

Протективный генотип GG полиморфизма IL-10 (G>A) встречался при манифестной форме ЦМВИ в 2,8 раза реже, чем в контроле (17,2% против 47,5%; OR=0,23; 95% ДИ 0,10–0,53;  $p < 0,001$ ). Генотип AA достоверно преобладал при персистенции ЦМВИ, 29,3% против 10,0% (OR=3,72;  $p=0,005$ ). Частота аллели А нарастала от 31,2% в контроле до 56,0% во II группе ( $\chi^2=9,56$ ;  $p=0,002$ ). Абсолютный прирост между контролем и группой персистенции составил 24,8%, что является максимальным среди трех изученных локусов. Повышенная экспрессия IL-10 подавляет продукцию IFN- $\gamma$  и цитотоксическую активность CD8+ лимфоцитов, создавая благоприятные условия для вирусной персистенции. Дополнительно ЦМВ продуцирует собственный гомолог IL-10

(*cmvIL-10*), усиливающий иммуносупрессивный эффект, что создает двойной механизм подавления клеточного иммунитета (Фомина Н.В., Елисеева М.А., 2021; Goodrum F. et al., 2021). Наши данные согласуются с результатами Краснова В.В. и Обрядиной А.П. (2020), продемонстрировавших особенности иммунного ответа при ЦМВИ у детей, и подтверждают концепцию ведущей роли иммуносупрессии в механизмах вирусной персистенции.

Мутантный генотип AG полиморфизма TLR4 (A896G) определялся у 31,0% больных II группы и 12,5% контроля (OR=3,17; 95% ДИ 1,31–7,65;  $p=0,009$ ). Частота аллели G нарастала линейно, от 7,5% в контроле, 10,7% в I группе, до 19,0% во II группе ( $\chi^2=8,14$ ;  $p=0,004$ ). Обращает внимание, что генетический полиморфизм гена TLR4, несмотря на относительно невысокую популяционную частоту мутантной аллели, продемонстрировал одно из наиболее высоких значений отношения шансов среди изученных локусов. Это объясняется ключевой ролью TLR4 в запуске каскада реакций врожденного иммунитета. Даже умеренное снижение функциональной активности данного рецептора существенно ослабляет первую линию противовирусной защиты, что особенно критично при первичном инфицировании и в условиях транзиторного физиологического иммунодефицита неонатального периода. Biolatti M. et al. (2018) показали, что тегументный белок ЦМВ pp65 модулирует врожденный иммунный ответ через воздействие на сигнальные каскады NF- $\kappa$ B, что дополнительно объясняет значение выявленных генетических вариантов.

Совокупность полученных данных свидетельствует о многоуровневом генетическом контроле взаимодействия макроорганизма с ЦМВ, охватывающем как врожденный (TLR4), так и адаптивный (TNF- $\alpha$ , IL-10) иммунитет. Ни один из исследованных полиморфизмов по отдельности не является достаточным предиктором манифестной формы, однако их совместное влияние формирует клинически значимый инструмент прогнозирования, что соответствует концепции полигенной предрасположенности к хроническим вирусным инфекциям (Кныш С.В., Сизякина Л.П., 2020; Slobedman B. et al., 2019). Данные о центральноазиатской популяции получены впервые и восполняют существовавший пробел в понимании иммуногенетических аспектов ЦМВИ в регионе с высокой серопозитивностью ЦМВИ.

**Выводы.** Аллель А полиморфизма TNF- $\alpha$  (G308A) ассоциирована с манифестной формой ЦМВИ (41,4% против 22,5% в контроле;  $p<0,001$ ). Протективный генотип GG снижает риск персистенции почти втрое (OR=0,33;  $p=0,003$ ). Генотип GG IL-10 выполняет протективную функцию, встречаясь при манифестной форме втрое реже (17,2% против 47,5%; OR=0,23;  $p<0,001$ ). IL-10 демонстрирует наибольший абсолютный прирост аллели риска ( $\Delta 24,8\%$ ), что свидетельствует о ведущей роли иммуносупрессии в механизмах вирусной персистенции. Мутантный генотип AG TLR4 достоверно ассоциирован с манифестной формой (OR=3,17;  $p=0,009$ ). Совокупность данных подтверждает полигенную природу предрасположенности к прогрессированию ЦМВИ и обосновывает совместное использование полиморфизмов TNF- $\alpha$ , IL-10 и TLR4 в прогностической панели.