

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-182-187>

Полиморфизм генов *IL4* и *TLR3* при инфекционных осложнениях у больных острым миелоидным лейкозом

С.О. Коробов, Е.Л. Назарова, И.А. Докшина

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72Контакты: Сергей Олегович Коробов korobov@niigpk.ru

Введение. Пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) предрасположены к инфекционным осложнениям (ИО). Однонуклеотидные замены в генах могут влиять на функции и/или экспрессию кодируемых ими белков. Поскольку функционирование врожденной иммунной системы находится под генетическим контролем, выявление полиморфных вариантов локусов, снижающих эффективность иммунного ответа, – перспективный метод идентификации пациентов, имеющих высокий риск тяжелых инфекций.

Цель исследования – оценить связь носительства однонуклеотидных полиморфизмов *TLR3* C1234G и *IL4* C-589T с частотой ИО у больных ОМЛ.

Материалы и методы. Генотипированы полиморфизмы *TLR3* C1234G и *IL4* C-589T у 93 пациентов с ОМЛ, из них у 77 (82,80 %) – *de novo* ОМЛ, у 16 (17,20 %) – ОМЛ с предшествующим миелодиспластическим синдромом. Больным проведено 263 курса химиотерапии. Медиана возраста – 58 (Q1–Q3: 38–66) лет, мужчин – 50 (53,76 %), женщин – 43 (46,24 %). Тяжелыми ИО считались сепсис и пневмония. Аллель-специфичную полимеразную цепную реакцию с детекцией продуктов амплификации в 3 % агарозном геле использовали для генотипирования однонуклеотидных замен в генах иммунного ответа.

Результаты. Тяжелыми ИО сопровождалась 57 (21,67 %) курсов химиотерапии. У пациентов – носителей генотипа *TLR3* 1234GG по сравнению с носителями генотипа *TLR3* 1234CC частота тяжелых ИО ниже в 4,8 раза (отношение шансов 0,21; $p = 0,022$). Тяжелые ИО в 2,3 раза чаще возникали у гетерозиготных носителей полиморфизма *IL4* C-589T, чем у гомозиготных носителей аллеля C (отношение шансов 2,29; $p = 0,025$). В многофакторном анализе при учете возраста, пола и длительности нейтропении варианты генотипов *TLR3* 1234GG и *IL4*-589CT оставались независимыми предикторами ИО.

Заключение. Генотипы *TLR3* 1234CC и *IL4*-589CT ассоциированы с риском тяжелых ИО у больных ОМЛ.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, инфекционное осложнение, Toll-подобный рецептор, интерлейкин, однонуклеотидная замена, сепсис, пневмония

Для цитирования: Коробов С.О., Назарова Е.Л., Докшина И.А. Полиморфизм генов *IL4* и *TLR3* при инфекционных осложнениях у больных острым миелоидным лейкозом. Онкогематология 2024;19(4):182–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-182-187>

IL4 and *TLR3* gene polymorphism in infectious complications in patients with acute myeloid leukemia

S.O. Korobov, E.L. Nazarova, I.A. Dokshina

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St.,
Kirov 610027, RussiaContacts: Sergey Olegovich Korobov korobov@niigpk.ru

Background. Patients with acute myeloid leukemia (AML) are predisposed to infectious complications (IC). Single nucleotide polymorphisms in genes can affect the function and/or expression of the proteins they encode. Since the functioning of the innate immune system is under genetic control, identifying polymorphic variants that reduce the effectiveness of the immune response is a promising method for identifying patients at high risk of severe infections.

Aim. To evaluate the relationship between presence of single nucleotide polymorphisms *TLR3* C1234G and *IL4* C-589T with IC frequency in AML patients.

Materials and methods. *TLR3* C1234G and *IL4* C-589T polymorphisms were genotyped in 93 patients with AML, of which 77 (82.80 %) – *de novo* AML, 16 (17.20 %) – AML with previous myelodysplastic syndrome. Patients received 263 chemotherapy courses. Median age was 58 (Q1–Q3: 38–66) years, 50 (53.76 %) were men, 43 (46.24 %) were women. Sepsis and pneumonia were considered severe IC. Allele-specific polymerase chain reaction with detection of amplification products in a 3 % agarose gel was used to genotype single nucleotide polymorphisms in immune response genes.

Results. Severe IC were developed in 57 (21.67 %) chemotherapy courses. It was found that in patients with the *TLR3* 1234GG genotype, compared with carriers of the *TLR3* 1234CC genotype, the frequency of severe IC is 4.8 times lower (odds ratio 0.21; $p = 0.022$). Severe IC occurred 2.3 times more often in heterozygous carriers of the *IL4* C-589T polymorphism than in homozygous carriers of the C allele (odds ratio 2.29; $p = 0.025$). In multivariate analysis, taking into account age, gender and severity of neutropenia, the *TLR3* 1234GG and *IL4* 589CT genotypes variants remained independent predictors of IC.

Conclusion. The *TLR3* 1234CC and *IL4*-589CT genotypes are associated with the risk of severe IC in AML patients.

Keywords: acute myeloid leukemia, infectious complication, Toll-like receptor, interleukin, single nucleotide polymorphism, sepsis, pneumonia

For citation: Korobov S.O., Nazarova E.L., Dokshina I.A. *IL4* and *TLR3* gene polymorphism in infectious complications in patients with acute myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):182–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-182-187>

Введение

Инфекционные осложнения (ИО) у онкогематологических больных в процессе химиотерапии (ХТ) диагностируются в 80 % случаев [1]. Пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) подвержены риску инфекций в связи с качественными и количественными изменениями в работе иммунной системы, ассоциированными как с самим заболеванием, так и с проведением ХТ [2]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что большую часть иммунных функций у больных ОМЛ выполняет клеточное звено иммунитета в связи с угнетением функций гуморального [3]. Это проявляется в снижении общего количества В-лимфоцитов и клеток памяти с длительным периодом его восстановления после лечения [3]. Т-лимфоциты и NK-клетки менее подвержены иммуносупрессивному действию ХТ, представлены в большем объеме и быстрее восстанавливаются [3]. Также известно, что длительность и глубина нейтропении — одни из основных предикторов развития ИО. Установлено, что при ее продолжительности >22 сут вероятность возникновения ИО может достигать 96 %, тогда как у пациентов со сроками нейтропении 1–7 дней частота инфекций составляет 52 % [4].

Первый этап иммунного ответа — обнаружение возбудителя инфекции рецепторами, располагающимися на поверхности и эндосомах иммунокомпетентных клеток [5]. Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs) — наиболее изученное семейство. Связывание TLRs со специфичным лигандом приводит к синтезу провоспалительных цитокинов или интерферонов. Одним из TLRs является *TLR3*, распознающий 2-цепочечную ДНК, образующуюся при репликации вирусов, распаде тканей и бактерий. Существуют свидетельства того, что *TLR3* участвует в регуляции бактериальной микрофлоры, что потенциально может predispose к возникновению ИО при нарушении его функции [6].

Второй этап иммунного ответа — развитие воспаления, происходящее при участии цитокинов. Интерлейкин 4 (IL-4) представляет собой цитокин, имеющий противовоспалительные свойства, что при дисрегуляции может влиять на эффективность противоинфекционной защиты организма.

Изменения в структуре и экспрессии TLRs и цитокинов или компонентов их сигнальных путей могут вызывать нарушения в развитии иммунного ответа [5]. Известно несколько однонуклеотидных полиморфизмов в генах TLRs и цитокинов, способных изменять их функцию. Показано, что ряд однонуклеотидных полиморфизмов в генах иммунной системы ассоциирован с возникновением бактериальных, грибковых и вирусных инфекций [7–9]. Полиморфизмы *TLR3* C1234G и *IL4* C-589T, имеющие функциональное значение, в контексте ИО у гематологических пациентов ранее не исследовались. Носительство полиморфных аллелей в этих генах может являться предиктором ИО. Для онкогематологических больных поиск этих маркеров особенно актуален в связи с наличием гранулоцитопении, которая усугубляется функциональным дефектом лейкоцитов, а также нарушением целостности физиологических барьеров [10]. Выявление генотипов, ассоциированных с ИО, может быть использовано в клинической практике для стратификации пациентов на группы риска и подбора персонализированной противоинфекционной стратегии.

Таким образом, пациенты с ОМЛ входят в группу высокого риска ИО в связи с иммунодефицитом, возникающим на фоне заболевания и усугубляемым ХТ. Полиморфизмы *TLR3* C1234G и *IL4* C-589T потенциально могут оказывать влияние на восприимчивость пациента к инфекциям. Выявление аллелей, ассоциированных с ИО, поможет разработать персонализированный подход к профилактике и лечению инфекций.

Цель исследования — оценить связь носительства однонуклеотидных полиморфизмов *TLR3* C1234G и *IL4* C-589T с частотой ИО у больных ОМЛ.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 93 пациентов с диагнозом ОМЛ: 77 (82,80 %) — *de novo*, 16 (17,20 %) — ОМЛ с трансформацией из миелодиспластического синдрома. Пациенты получали стационарное лечение в клинике КНИИГиПК в 2019–2022 гг. Из них 50 (53,76 %) — мужчины и 43 (46,24 %) — женщины, медиана возраста составила 58 (38–66) лет. Пациенты наблюдались в течение начальных 4 курсов 1-й (186 (70,72 %)) и 2-й (77 (29,28 %)) линий ХТ. Общее число курсов лечения составило 263. Тяжелыми ИО считались пневмония — 26 (45,61 %) и сепсис — 17 (29,82 %), а также их сочетания — 14 (24,56 %), выявленные у пациентов при поступлении в стационар или диагностированные во время лечения.

Определение носительства полиморфизма генов *TLR3* C1234G и *IL4* C-589T выполнено методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции при помощи набора реагентов SNP-ЭКСПРЕСС-ЭФ (НПФ «Литех», Россия). Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из мононуклеаров периферической крови. Детекция продуктов амплификации проводилась электрофоретически в 3 % агарозном геле.

Переменными, на которые делалась поправка в многофакторном анализе, являлись возраст пациен-

та, пол, режим терапии, проведение консолидационного этапа. Длительность и глубина нейтропении от 1-го дня ХТ до выписки больного из стационара учитывались в виде интегрального показателя — тяжести нейтропении, соответствовавшей площади над кривой нейтрофилов (верхняя граница — $2 \times 10^9/\text{л}$). Пропущенные значения восстанавливались с помощью метода случайного леса [11].

Для расчета статистических показателей использовался язык программирования R v.3.5.3 с пакетами missForest и GLMMadaptive [11, 12]. Количественные характеристики представлены в виде медианы со значениями 1-го и 3-го квартилей, качественные — в виде абсолютной и относительной частоты. Оценка взаимосвязи предикторов с ИО в однофакторном и многофакторном анализе проведена с помощью общей смешанной модели логистической регрессии со случайным перехватом для каждого пациента. Результаты представлены в виде маржинального коэффициента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Тяжелые ИО диагностированы при проведении 57 (21,67 %) курсов ХТ. Результаты однофакторного анализа ассоциации клинических характеристик пациентов с ИО представлены в табл. 1.

Вероятность тяжелых ИО напрямую ассоциировалась с возрастом (шанс ИО повышается на 0,2 за каждый год; $p = 0,012$), длительностью и тяжестью

Таблица 1. Ассоциация клинических характеристик с развитием тяжелых инфекционных осложнений (ИО) у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ)

Table 1. Association of clinical characteristics with development of severe infectious complications (IC) in acute myeloid leukemia (AML) patients

Показатель Parameter	Курсы ХТ без ИО ($n = 206$) CT courses without IC ($n = 206$)	Курсы ХТ с ИО ($n = 57$) CT courses with IC ($n = 57$)	ОШ OR	p
Медиана возраста, лет Median age, years	51 (37–63)	61 (49–66)	1,02	0,012
Длительность нейтропении, сут Neutropenia duration, days	20 (13–28)	25 (15–33)	1,03	0,002
Тяжесть нейтропении, 10^9 сут/л Severity of neutropenia, 10^9 day/L	14,97 (8,98–22,84)	21 (10,91–29,60)	1,05	<0,001
Пол, n (%): Gender, n (%): женский female мужской male	105 (84,00) 101 (73,19)	20 (16,00) 37 (26,81)	2,08	0,025
Характер ОМЛ, n (%): AML type, n (%): первичный <i>de novo</i> предшествующая трансформация из МДС previous transformation from MDS	163 (78,37) 43 (78,18)	45 (21,63) 12 (21,82)	0,89	0,796

Примечание. ХТ — химиотерапия; ОШ — отношение шансов; МДС — миелодиспластический синдром.

Note. CT — chemotherapy; OR — odds ratio; MDS — myelodysplastic syndrome.

нейтропении (увеличение шанса ИО на 0,3 за каждый день нейтропении и на 0,5 за каждую единицу площади над кривой нейтрофилов; $p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно). У мужчин тяжелые инфекции встречались в 2 раза чаще, чем у женщин (отношение шансов (ОШ) 2,08; $p = 0,025$). Предшествующая трансформация из миелодиспластического синдрома не оказывала влияния на частоту ИО (ОШ 0,89; $p = 0,756$) и в многофакторном анализе не учитывалась.

Характеристика терапии представлена в табл. 2. Для снижения комплексности многофакторной модели переменная, характеризующая режим терапии, трансформировалась с помощью таргетного кодирования в частоту (в процентах) тяжелых ИО на этом режиме.

Режимы терапии острого промиелоцитарного лейкоза характеризовались более низким шансом возникновения ИО по сравнению с режимом 7 + 3 (ОШ 0,11; $p = 0,039$). Курсы консолидации сопровождалась в 5 раз меньшей частотой ИО (ОШ 0,20; $p = 0,001$). Результаты оценки взаимосвязи развития тяжелых ИО на фоне ХТ с генотипом пациента в однофакторном и многофакторном анализе представлены в табл. 3.

Тяжелые ИО диагностировались в 4,8 раза реже на фоне курсов ХТ у пациентов с генотипом *TLR* 1234GG по сравнению с носителями генотипа *TLR* 1234CC (ОШ 0,21; $p = 0,022$). У гетерозиготных носителей по-

лиморфизма *IL4* C-589T тяжелые инфекции диагностировались в 2,3 раза чаще, чем у пациентов с гомозиготным аллелем С (ОШ 2,29; $p = 0,025$). При учете возраста, пола, проводимой терапии и тяжести нейтропении эти генотипы оставались независимыми предикторами тяжелых инфекций у больных ОМЛ.

Обсуждение

Несмотря на преимущественное участие *TLR*3 в противовирусной защите, имеются сведения о его вовлеченности в антибактериальный иммунный ответ. В исследовании М. V. Suresh и соавт. показано, что наличие функционирующего *TLR*3 может препятствовать эффективной работе иммунной системы в ткани легких [13]. При исследовании роли полиморфизма *TLR*3 C1234G показано, что вариантная структура рецептора приводит к неполной потере его функций [14]. Таким образом, ослабление функционирования *TLR*3, вызванное гомозиготным носительством минорного аллеля, возможно, обладает протективным эффектом в отношении ИО, что выражается в снижении их частоты у носителей мутантного генотипа, хотя патогенез этого явления не ясен.

Интерлейкин 4 относится к противовоспалительным цитокинам [15]. Обнаружено, что высокая экспрессия матричной РНК *IL4* ассоциирована с лучшим прогнозом у пациентов с сепсисом [16]. Полиморфизм

Таблица 2. Характеристика терапии, n (%)

Table 2. Therapy characteristics, n (%)

Режим терапии Therapy regimen	Курсы ХТ без ИО ($n = 206$) CT courses without IC ($n = 206$)	Курсы ХТ с ИО ($n = 57$) CT courses with IC ($n = 57$)	ОШ OR	p
7 + 3 ($n = 97$)	73 (75,26)	24 (24,74)	—	—
AIDA/7 + 3 + ATRA ($n = 30$)	29 (96,67)	1 (3,33)	0,11	0,039
Aza-Ida-Ara-C ($n = 29$)	20 (68,97)	9 (31,03)	1,77	0,249
Азациитидин + венетоклакс ($n = 29$) Azacitidine + venetoclax ($n = 29$)	25 (86,21)	4 (13,79)	0,61	0,404
Высокоинтенсивные режимы* ($n = 31$) High-intensity regimens* ($n = 31$)	24 (77,42)	7 (22,58)	1,00	0,990
Цитарабин в малых дозах ($n = 47$) Low-dose cytarabine ($n = 47$)	35 (74,47)	12 (25,53)	1,15	0,755
Терапия (после трансформации) Therapy (after transformation)	—	—	1,08	0,005
Этап терапии: Treatment phase:				
индукция induction	79 (71,82)	31 (28,18)	—	—
консолидация consolidation	71 (93,42)	5 (6,58)	0,20	0,001
терапия 2-й линии second line therapy	56 (72,73)	21 (27,27)	1,35	0,323

*FLAG, HIDaC, FLARIDA, HAM, AIE, ICE.

Примечание. Здесь и в табл. 3: ХТ — химиотерапия; ИО — инфекционные осложнения; ОШ — отношение шансов.

Note. Here and in table 3: CT — chemotherapy; IC — infectious complications; OR — odds ratio.

Таблица 3. Ассоциация тяжелых инфекционных осложнений с полиморфизмом генов иммунного ответа у больных острым миелоидным лейкозом, n (%)

Table 3. Association of severe infectious complications with immunoregulatory genes polymorphisms in acute myeloid leukemia patients, n (%)

Ген, генотип Gene, genotype	Курсы ХТ без ИО (n = 206) CT courses without IC (n = 206)	Курсы ХТ с ИО (n = 57) CT courses with IC (n = 57)	ОШ _{одн} (95 % ДИ) OR _{uni} (95 % CI)	p _{одн} p _{uni}	ОШ _{мн} (95 % ДИ) OR _{mult} (95 % CI)	p _{мн} p _{mult}
TLR3 C1234G						
CC	82 (71,3)	33 (28,7)	—	—	—	—
CG	95 (81,9)	21 (18,1)	0,63 (0,32–1,22)	0,175	0,62 (0,25–1,47)	0,278
GG	29 (90,62)	3 (9,38)	0,21 (0,05–0,80)	0,022	0,17 (0,04–0,70)	0,022
IL4 C-589T						
CC	122 (84,14)	23 (15,86)	—	—	—	—
CT	55 (69,62)	24 (30,38)	2,29 (1,11–4,75)	0,025	2,83 (1,21–6,55)	0,020
TT	29 (74,36)	10 (25,64)	1,92 (0,84–4,38)	0,120	1,11 (0,40–3,15)	0,821

Примечание. одн — однофакторный анализ; мн — многофакторный анализ; ДИ — доверительный интервал. Жирным выделены значения $p < 0,05$.

Note. uni — univariate analysis; mult — multivariate analysis; CI — confidence interval. Values in bold indicate $p < 0.05$.

IL4 C-589T располагается в промоторе гена. Считается, что присутствие этой нуклеотидной замены может приводить к повышению концентрации *IL-4* за счет образования сайта связывания с ядерным фактором активированных Т-клеток [17]. Существуют доказательства и обратной зависимости. В исследовании W. Gu и соавт. носители аллеля С демонстрировали более высокую концентрацию *IL-4*, а пациенты с генотипом *IL4*-589СТ — более высокую частоту развития сепсиса, что совпадает с полученными нами результатами [18]. У лиц с приобретенным иммунодефицитом аллель С ассоциировался с развитием пневмоцистной пневмонии [19]. Имеются свидетельства протективной роли *IL-4* в предотвращении пневмонии в экспериментах на лабораторных мышах [20, 21]. Таким образом, роль *IL4* и его полиморфизма C-589T в патогенезе тяжелых инфекций не ясна и требует дальнейшего изучения.

Важно отметить отличие использованного в данной работе подхода от классических исследований генетических ассоциаций. В большинстве работ подобного типа ретроспективно собирают информацию о развитии 1-го целевого события, период наблюдения при этом может быть различным и при анализе расценивается как непрерывный. Такому подходу может

сопутствовать ряд сложностей: влияние факторов на пациента может меняться со временем, а определение контрольных точек может затрудняться отсутствием информации в выбранные дни, что усложняет проведение многофакторного анализа. Используемый в представленной работе подход, основанный на использовании повторных измерений, позволяет разбить единый период наблюдения на несколько непродолжительных, соответствующих прохождению курса ХТ, что упрощает поправку на факторы, ассоциированные с ИО, а также учитывает случаи развития нескольких инфекций у 1 пациента.

Закключение

Проведено исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов в генах иммунного ответа с тяжелыми ИО у больных ОМЛ. Установлено, что однонуклеотидные замены в локусах *TLR3* C1234G и *IL4* C-589T ассоциированы с возникновением тяжелых ИО у больных ОМЛ. Перспективным является дальнейшее изучение указанных генов в качестве маркеров для стратификации пациентов на группы риска тяжелых ИО и для персонификации противoinфекционной стратегии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. Гематология и трансфузиология 2017;62(1):9–15. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15
Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2017; 62(1):9–15. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15
- Zhigarev D., Varshavsky A., MacFarlane A.W. 4th et al. Lymphocyte exhaustion in AML patients and impacts of HMA/venetoclax

- or intensive chemotherapy on their biology. *Cancers* 2022;14(4):3352. DOI: 10.3390/cancers14143352
3. Kenswil K.J.G., Pisterzi P., Feyen J. et al. Immune composition and its association with hematologic recovery after chemotherapeutic injury in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol* 2022;105:32–8.e2. DOI: 10.1016/j.exphem.2021.11.003
 4. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекционные осложнения у больных острыми лейкозами в зависимости от длительности гранулоцитопении. *Онкогематология* 2018;13(3):55–62. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-55-62
 - Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Infectious complications in patients with acute leukemia according to the duration of neutropenia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(3):55–62. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-55-62
 5. Qu L., Feng Z., Yamane D. et al. Disruption of TLR3 signaling due to cleavage of TRIF by the hepatitis A virus protease-polymerase processing intermediate, 3CD. *PLoS Pathog* 2017;7(9):e1002169. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002169
 6. Kawashima T., Kosaka A., Yan H. et al. Double-stranded RNA of intestinal commensal but not pathogenic bacteria triggers production of protective interferon- β . *Immunity* 2013;38(6):1187–97. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.024
 7. Mantovani S., Daga S., Fallerini C. et al. Rare variants in Toll-like receptor 7 results in functional impairment and downregulation of cytokine-mediated signaling in COVID-19 patients. *Genes Immun* 2022;23(1):51–6. DOI: 10.1038/s41435-021-00157-1
 8. Pankratz V.S., Vierkant R.A., O'Byrne M.M. et al. Associations between SNPs in candidate immune-relevant genes and rubella antibody levels: a multigenic assessment. *BMC Immunol* 2010;11:48. DOI: 10.1186/1471-2172-11-48
 9. Bochud P.Y., Chien J.W., Marr K.A. et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2008;359(17):1766–77. DOI: 10.1056/NEJMoa0802629
 10. Игнат'ев С.В., Минаева Н.В., Лянгузов А.В. и др. Микробиологический мониторинг катетер-ассоциированных инфекций кровотока у больных гемобластомами. *Вестник гематологии* 2016;12(4):40–1.
 - Ignat'ev S.V., Minaeva N.V., Lyanguzov A.V. et al. Microbiological monitoring of catheter-associated bloodstream infections in patients with hemoblastoses. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2016;12(4):40–1. (In Russ.).
 11. Stekhoven D.J., Bühlmann P. MissForest – non-parametric missing value imputation for mixed-type data. *Bioinformatics* 2012;28(1):112–8. DOI: 10.1093/bioinformatics/btr597
 12. Rizopoulos D. GLMMadaptive: generalized linear mixed models using adaptive gaussian quadrature. 2023. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=GLMMadaptive>
 13. Suresh M.V., Dolgachev V.A., Zhang B. et al. TLR3 absence confers increased survival with improved macrophage activity against pneumonia. *JCI Insight* 2019;4(23):e131195. DOI: 10.1172/jci.insight.131195
 14. Ranjith-Kumar C.T., Miller W., Sun J. et al. Effects of single nucleotide polymorphisms on Toll-like receptor 3 activity and expression in cultured cells. *J Biol Chem* 2007;282(24):17696–705. DOI: 10.1074/jbc.M700209200
 15. Schrijver D.P., Röring R.J., Deckers J. et al. Resolving sepsis-induced immunoparalysis via trained immunity by targeting interleukin-4 to myeloid cells. *Nat Biomed Eng* 2023;7(9):1097–112. DOI: 10.1038/s41551-023-01050-0
 16. Wu H.P., Wu C.L., Chen C.K. et al. The interleukin-4 expression in patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2008;23(4):519–24. DOI: 10.1016/j.jcrc.2007.11.008
 17. Rosenwasser L.J., Borish L. Genetics of atopy and asthma: the rationale behind promoter-based candidate gene studies (IL-4 and IL-10). *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(4 Pt 2):S152–5. DOI: 10.1164/ajrccm.156.4.12tac-14
 18. Gu W., Zeng L., Zhang L.Y. et al. Association of interleukin 4-589T/C polymorphism with T(H)1 and T(H)2 bias and sepsis in Chinese major trauma patients. *J Trauma* 2011;71(6):1583–7. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182115034
 19. Wójtowicz A., Bibert S., Taffé P. et al. IL-4 polymorphism influences susceptibility to *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-positive patients. *AIDS* 2019;33(11):1719–27. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002283
 20. Song Z., Zhang J., Zhang X. et al. Interleukin 4 deficiency reverses development of secondary *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia during sepsis-associated immunosuppression. *J Infect Dis* 2015;211(10):1616–27. DOI: 10.1093/infdis/jiu668
 21. Garvy B.A., Wiley J.A., Gigliotti F. et al. Protection against *Pneumocystis carinii* pneumonia by antibodies generated from either T helper 1 or T helper 2 responses. *Infect Immun* 1997;65(12):5052–6. DOI: 10.1128/iai.65.12.5052-5056.1997

Вклад авторов

С.О. Коробов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи; Е.Л. Назарова, И.А. Докшина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.O. Korobov: design development, review of publications on the article topic, data collection and analysis, article writing; E.L. Nazarova, I.A. Dokshina: review of publications on the article topic, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.О. Коробов / S.O. Korobov: <https://orcid.org/0000-0003-3859-1275>
Е.Л. Назарова / E.L. Nazarova: <https://orcid.org/0000-0003-2010-8679>
И.А. Докшина / I.A. Dokshina: <https://orcid.org/0000-0002-1447-0199>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям), договор № 17368ГУ/2022.

Funding. The study was performed with financial support from Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology (contract No. 17368ГУ/2022).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 09.09.2024. **Принята к публикации:** 17.10.2024. **Опубликована онлайн:** 15.11.2024.

Article submitted: 09.09.2024. **Accepted for publication:** 17.10.2024. **Published online:** 15.11.2024.