

## ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРНОГО РЕГИОНА *rs1800629* ГЕНА *TNF $\alpha$* И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА В КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

Емельянов А.С., Емельянова А.Н., Пушкарёв Б.С., Витковский Ю.А.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Чита, Россия

**Резюме.** Рожь — актуальная проблема медицины. Заболеваемость до настоящего времени остается высокой без тенденции к снижению, ухудшая качество жизни, занимая существенное место в структуре временной утраты трудоспособности. При этом учащается переход острых форм в хроническое течение с частыми рецидивами. Известно, что в патогенезе рожи важная роль принадлежит изменениям иммунологической реактивности, которая, в свою очередь, зависит от генетических особенностей индивидуума. Прогнозирование течения и исходов рожи является важным и пока еще не решенным вопросом. В прогнозировании клинического течения рожи не исключается участие генетических особенностей организма, в частности полиморфизма генов некоторых цитокинов, одним из которых является фактор некроза опухолей (*TNF $\alpha$* ). Исследования SNP (single nucleotide polymorphism) гена *TNF $\alpha$*  показали возрастание транскрипции гена, а также увеличение продукции *TNF $\alpha$* . Целью исследования явилось изучение частоты полиморфных аллелей и генотипов промотора гена *TNF $\alpha$*  *rs1800629*, а также их влияния на содержание фактора некроза опухолей альфа в крови здоровых лиц и больных рожей при первичном и рецидивирующем течении. В исследовании принимали участие 104 больных рожей (54 пациента с первичной рожей, 50 пациентов с рецидивирующей формой заболевания) и 94 здоровых резидента. Для анализа полиморфизма гена *TNF $\alpha$*  *rs1800629* использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией. Измерение концентрации *TNF $\alpha$*  проводилось методом иммуноферментного анализа. В ходе молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии с частотным подчинением равновесию Харди–Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Среди пациентов с рожей значительно реже ( $p < 0,001$ ) регистрировалась минорная аллель А (в 2,9 раза), в 88,7% случаев выявлялись носители гомозигот *G/G* гена *TNF $\alpha$*  *rs1800629*. При этом среди больных и здоровых резидентов не выявлено ни одного случая носительства мутантных генотипов *A/A*. Таким образом, аллель *G* гена *TNF $\alpha$*  *rs1800629* и генотип *G/G* предрасполагают к развитию рожи. Носительство аллели *A* гена *TNF $\alpha$*  *rs1800629* и гетерозиготный вариант *G/A* снижают вероятность развития данного инфекционного процесса. Присутствие *G*-аллели сопровождается уменьшением продукции *TNF $\alpha$*  у больных рожей при гетерозиготном *G/G* варианте носительства полиморфизма гена *TNF $\alpha$*  *rs1800629*.

**Ключевые слова:** рожа, генетический полиморфизм, фактор некроза опухоли альфа, цитокины, воспаление, *rs1800629*

### Адрес для переписки:

Емельянов Артур Сергеевич  
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ  
672000, Россия, Забайкальский край, г. Чита,  
ул. Токмакова, 46-68.  
Тел.: 8 (964) 466-39-62.  
E-mail: artur1926@yandex.ru

### Address for correspondence:

Emelyanov Artur S.  
Chita State Medical Academy  
672000, Russian Federation, Transbaikalian Region, Chita,  
Tokmakova str., 46-68.  
Phone: 7 (964) 466-39-62.  
E-mail: artur1926@yandex.ru

### Образец цитирования:

А.С. Емельянов, А.Н. Емельянова, Б.С. Пушкарёв, Ю.А. Витковский «Полиморфизм промоторного региона *rs1800629* гена *TNF $\alpha$*  и его влияние на содержание фактора некроза опухолей альфа в крови здоровых лиц и больных рожей» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 3. С. 411–416. doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-411-416

© Емельянов А.С. и соавт., 2018

### For citation:

A.S. Emelyanov, A.N. Emelyanova, B.S. Pushkarev, Yu.A. Vitkovsky "Promoter region *rs1800629* *TNF $\alpha$*  polymorphism and its influence on tumor necrosis factor alpha concentration in blood of healthy individuals and patients with erysipelas", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 3, pp. 411–416. doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-411-416

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-411-416

# PROMOTER REGION *rs1800629* *TNF* $\alpha$ POLYMORPHISM AND ITS INFLUENCE ON TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA CONCENTRATION IN BLOOD OF HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH ERYSIPELAS

Emelyanov A.S., Emelyanova A.N., Pushkarev B.S., Vitkovsky Yu.A.

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

**Abstract.** Erysipelas is an actual problem of health care. It is characterized by consistently high morbidity, excepted tendency to recur, reduced the life quality and took important place in the structure of temporary disability. The changes of immunological reactivity, depended on genetic characteristics of the individual were established to play important role in the pathogenesis of erysipelas. The prediction of the course of erysipelas is unresolved problem yet. The genetic features of the organism, such as the genetic polymorphisms of some cytokines, involved on the prediction of the course of erysipelas. Investigations of *TNF* $\alpha$  genes demonstrated that their transcriptions increased and productions enhanced. Aim was to study the influence of polymorphism of *TNF* $\alpha$  gene promoter *rs1800629* on the concentration of *TNF* $\alpha$  in the blood of healthy individuals and patients with erysipelas in primary and recurrent course. The study was performed at 104 patients with erysipelas (54 patients with primary erysipelas and 50 patients with recurrent course) and 94 healthy residents. Gene polymorphism of *TNF* $\alpha$  *rs1800629* was detected by PCR method. Measurement of the concentration of *TNF* $\alpha$  was performed by immunoassay analysis. Homo- and heterozygous SNP of the *TNF* $\alpha$  *rs1800629* gene were conformed to Hardy–Weinberg equilibrium ( $p > 0.05$ ). Minor allele *A* was found to be registered in erysipelas patient less frequently by 2.9 times than in healthy individuals. The patients who carried homozygous *G/G* were observed in 88.7% of cases. At that heterozygous *G/A* were registered in any case. In other case, among the patients, no cases of the carriage of the mutant genotypes *A/A* were detected. Thus, allele *G* and genotypes *G/G* of promoter gene of *TNF* $\alpha$  *rs1800629* predisposed to erysipelas. Heterozygous *G/A* of promoter gene of *TNF* $\alpha$  *rs1800629* increased the risk of erysipelas. *G*-allele carrier led to decrease of *TNF* $\alpha$  concentration homozygous *G/G* patients.

**Keywords:** erysipelas, genetic polymorphism, *TNF* $\alpha$ , cytokines, inflammation, *rs1800629*

## Введение

Рожа — актуальная проблема здравоохранения [8]. Заболеваемость до настоящего времени остается высокой без тенденции к снижению, ухудшая качество жизни, занимая существенное место в структуре временной утраты трудоспособности [4, 8]. При этом учащается переход острых форм в хроническое течение с частыми рецидивами. В настоящее время активно изучается патогенез данной патологии, в котором иммунологические и гемостазиологические звенья являются ведущими и определяют характер течения заболевания [12].

Реагирование иммунитета при внедрении  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А характеризуется продукцией целого каскада цитокинов, важной функцией которых является регуляция взаимодействия иммунокомпетентных клеток и определение направления иммунного ответа [3, 4, 5].

В прогнозировании клинического течения рожи не исключается участие генетических особенностей организма, в частности полиморфизма генов некоторых цитокинов, что может являться одним из факторов определения индивидуальной восприимчивости (устойчивости) к инфицирова-

нию, тяжести, развитию осложнений заболеваний, в том числе и рожи [1].

Особый интерес представляют не только полиморфизмы структурных генов, но и некодируемые участки — интроны, промоторы, мутации которых сказываются на экспрессии и количестве кодируемого белка [6].

Для гена фактора некроза опухолей (tumor necrosis factors — *TNF* $\alpha$ ) описано несколько замен единичных нуклеотидов (англ. single nucleotide polymorphism — SNP), вызывающих количественные изменения функционирования гена. Исследования SNP гена *TNF* $\alpha$  показали возрастание транскрипции гена, а также увеличение экспрессии *TNF* $\alpha$ , что при определенных условиях может способствовать более выраженному развитию системной воспалительной реакции и в значительной степени отражать восприимчивость к инфекциям.

В связи с этим важно проследить уровень цитокина в зависимости от полиморфных вариантов его гена при роже.

**Целью исследования** явилось изучение частоты полиморфных аллелей и генотипов промотора гена *TNF* $\alpha$  *rs1800629*, а также их влияния на содержание фактора некроза опухолей в крови здоровых лиц и больных рожей при первичном и рецидивирующем течении.

## Материалы и методы

В исследование были включены больные рожей (по МКБ-10 рубрики, А-46) в возрасте от 34 до 52 лет (средний возраст  $47,5 \pm 3,0$  года), 49 мужчин и 55 женщин, с локализацией в области лица, верхних и нижних конечностей, эритематозной, эритематозно-буллезной, эритематозно-геморрагической, буллезно-геморрагической формами, первичного и рецидивирующего течения. Диагноз установлен на основании клинико-anamnestических данных, согласно классификации В.Л. Черкасова (1986) [10]. Клиническое проявление заболевания характеризовалось симптомами интоксикации, лихорадкой, появлением на коже яркой гиперемии и отека, болезненности пораженного участка при пальпации регионарного лимфаденита. Критериями исключения из настоящего исследования служили: повторная и послеродовая формы рожи, беременность, пневмония, сахарный диабет 1 и 2 типов, острые сердечно-сосудистые заболевания, кишечные инфекции, острые и хронические вирусные инфекции.

По кратности течения заболевания пациенты были распределены на 2 группы: 1) 54 пациента с первичной рожей, 2) 50 пациентов с рецидивирующей рожей. В группу контроля включены 94 практически здоровых доноров, не имеющих острых и обострения хронических инфекционных и аутоиммунных заболеваний, аллергических реакций. Группы сопоставимы по возрастным и половым характеристикам (средний возраст  $45,1 \pm 4,0$  лет, 45 мужчин и 49 женщин).

Все обследованные — представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края.

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией всемирной медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) (1964, 2013 — поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ (от 19.06.2003 г., № 266).

Для исследования использовали цельную кровь пациентов и здоровых лиц. Образцы крови пациентов коллекционировали в начале разгара заболевания в 1-2 день поступления в стационар.

Измерение концентрации TNF $\alpha$  проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Определение SNP промотора гена TNF $\alpha$  rs1800629 осуществлялось методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов для определения полиморфизмов в геноме человека НПФ «Литех» (Москва). Амплификация фрагментов гена проводилась в термоциклере (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», г. Ново-

сибирск). Детекцию продукта амплификации проводили в 3% агарозном геле.

Полученные данные обработаны с использованием пакета программ Statistica 10. При сравнении частот аллелей и генотипов по качественно-му бинарному признаку пользовались критерием  $\chi^2$ . Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (odd ratio [OR]) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI95%). Для описания характера распределения количественных признаков определялись медиана (Me) и интерквартильная широта (25%-75%). При определении межгрупповых различий в уровне цитокинов применялся критерий Краскала—Уоллиса. При наличии статистически значимых различий попарное сравнение групп осуществлялось с помощью критерия Манна—Уитни с поправкой Бонферрони.

## Результаты

В результате проведенного генетического анализа среди больных рожей и здоровых резидентов обнаружено, что распределение частот аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма TNF $\alpha$  rs1800629 соответствует эквилибриуму Харди—Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

Выявлено, что среди больных рожей встречаемость полиморфных вариантов исследуемого гена существенно отличалась от группы контроля.

В группе пациентов в 1,1 раза чаще встречалась мажорная аллель G с частотой 0,943 и в 2,9 раза реже — минорная аллель A с частотой 0,057, чем в группе здоровых лиц ( $\chi^2 = 11,42$ ;  $p = 0,0007$ ).

В группе больных рожей гомозиготный генотип G/G встречался в 88,7%, гетерозиготные варианты G/A — в 11,3% ( $\chi^2 = 13,03$ ;  $p = 0,001$ ). Распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: G/G — 67,0%, G/A — 33,0% ( $\chi^2 = 13,03$ ;  $p = 0,001$ ). При этом в исследуемых группах не выявлено случаев носительства генотипов A/A гена TNF $\alpha$  (табл. 1).

Исходя из полученных данных о распределении частот, шанс развития рожи у носителей генотипа G/G гена TNF $\alpha$  rs1800629 равен 3,85 [CI95%: 1,80-8,23], у обладателей генотипа G/A гена TNF $\alpha$  — 0,26 [CI95%: 0,12-0,56] ( $p = 0,001$ ). Вероятность развития заболевания для лиц, имеющих мажорную аллель G, составляет 3,28 [CI95%: 1,60-6,75], для резидентов, несущих минорную аллель A — 0,30 [CI95%: 0,15-0,63] ( $p = 0,0007$ ).

Анализируя распределение аллелей и генотипов в группах пациентов с различной кратностью течения рожи, было установлено, что полученные результаты в группе с рецидивирующим процессом достоверно не отличаются от группы с первичной формой ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Таким образом, полиморфизм промоторного региона rs1800629 гена TNF $\alpha$  влияет на возникновение рожи, но не является прогностически

**ТАБЛИЦА 1. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ SNP *TNFα* (G308A) У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ**

TABLE 1. OCCURRENCE OF A SNP OF *TNFα* (G308A) FROM HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH ERYSIPELAS

Генотипы (%) Genotypes Аллели (P) Alleles	Контрольная группа Control group n = 94	Больные рожей Patients with erysipelas n = 104	$\chi^2$ (p)
G/G	67,0%	88,7%	13,03 p = 0,001
G/A	33,0%	11,3%	
A/A	0%	0%	
G	0,835	0,943	11,42 p = 0,0007
A	0,165	0,057	

**ТАБЛИЦА 2. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ SNP *TNFα* (G308A) У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФОРМАМИ РОЖИ**

TABLE 2. OCCURRENCE OF SNP OF *TNFα* (G308A) FROM HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH PRIMARY AND RECURRENT FORMS OF ERYSIPELAS

Генотипы (%) Genotypes Аллели (P) Alleles	Контрольная группа Control group n = 94	Первичная рожа <sup>1</sup> Primary erysipelas <sup>1</sup> n = 54	Рецидивирующая рожа <sup>2</sup> Recurrent erysipelas <sup>2</sup> n = 50	$\chi^2$ (p <sub>1</sub> )	$\chi^2$ (p <sub>2</sub> )	$\chi^2$ (p <sub>3</sub> )
G/G	67,0%	87,0%	78,0%	6,14 p = 0,01	1,90 p = 0,39	1,48 p = 0,48
G/A	33,0%	13,0%	22,0%			
A/A	0%	0%	0%			
G	0,835	0,935	0,890	7,20 p = 0,03	1,58 p = 0,21	1,34 p = 0,25
A	0,165	0,065	0,110			

**Примечание.** p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub> – значимость различий по сравнению со здоровыми; p<sub>3</sub> – значимость различий распределения частот генотипов и аллелей групп больных первичной и рецидивирующей рожей. Курсивом отмечены достоверные различия.

Note. p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub> – significant differences with group of healthy people; p<sub>3</sub> – significant differences of genotypes and alleles in groups on patients with primary and recurrent erysipelas; Significant differences marked by italic.

значимым фактором развития рецидивов заболевания.

Исходя из того, что исследуемый SNP *rs1800629* гена *TNFα* расположен в промоторном регионе, мы выяснили влияние данного полиморфизма на уровень продукции кодируемого цитокина (табл. 3).

Обнаружено, что у пациентов с различной кратностью процесса вне зависимости от генотипа увеличивается концентрация цитокина *TNFα* по сравнению со здоровыми донорами (p < 0,05). Одновременно с этим его уровень у больных-носителей разных генотипов различен.

При первичной и рецидивирующей роже у обладателей генотипа *G/G* повышается концентрация *TNFα* до 23,4 (21,3–25,5) пкг/мл (p<sub>1</sub> = 0,002) и 27,2 (24,9–29,0) пкг/мл (p<sub>1</sub> = 0,004) соответственно, что значительно выше по сравнению с группой контроля при отсутствии антигенного воздействия. Содержание *TNFα* у резидентов-носителей гетерозигот *G/A* при первичной роже достигало уровня 26,7 (24,2–27,6) пкг/мл (p<sub>1</sub> = 0,005, p<sub>2</sub> = 0,008), при рецидивирующей форме – 28,4 (25,5–31,4) пкг/мл (p<sub>1</sub> = 0,003, p<sub>2</sub> = 0,006) (табл. 3).

При парном сравнении уровня *TNFα* у больных первичной и рецидивирующей рожей в зависимости от генотипа статистически значимых различий обнаружено не было (критерий Манна–Уитни, p > 0,05).

Таким образом, полученные данные указывают, что полиморфизм *rs1800629* гена *TNFα* влияет на уровень *TNFα* в крови больных рожей. Однако изменение концентрации исследуемого цитокина не является прогностическим фактором развития рецидива заболевания, равно как и полиморфизм гена *TNFα* в регионе *rs1800629*.

## Обсуждение

Известно, что для рожи характерен высокий уровень провоспалительных цитокинов, в том числе и *TNFα*. Вероятно, это носит благоприятный характер, поскольку способствует развитию клеточно-опосредованного адаптивного иммунного ответа [1]. В физиологических условиях *TNFα* вырабатывается в организме в крайне малом количестве, локально проявляя свои эффекты. При патологических процессах активируется его продукция, и, попадая в кровь, фактор некро-

**ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ TNF $\alpha$  В КРОВИ БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TNF $\alpha$  (G308A), пкг/мл (Me, Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 3. CONTENTS OF TNF $\alpha$  IN THE BLOOD IN PATIENTS WITH ERYSIPELAS, DEPENDING ON THE GENOTYPE OF THE GENE POLYMORPHISM OF TNF $\alpha$  (G308A), pкг/ml (Me, Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели Parameters	Контрольная группа Control group n = 94		Первичная рожа Primary erysipelas n = 54		Рецидивирующая рожа Recurrent erysipelas n = 50	
	1		2		3	
	Me	Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub>	Me	Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub>	Me	Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub>
G/G	0,64	0,48-0,94	23,4	21,3-25,5	27,2	24,9-29,9
			p <sub>1</sub> = 0,002		p <sub>1</sub> = 0,004	
G/A	0,52	0,34-0,82	26,7	24,2-27,6	28,4	25,5-31,4
			p <sub>1</sub> = 0,005 p <sub>2</sub> = 0,008		p <sub>1</sub> = 0,003 p <sub>2</sub> = 0,006	
A/A	0	0	0	0	0	0

**Примечание.** Критерий Краскела–Уоллиса; p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий с контролем; p<sub>2</sub> – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготами G/G.

Note. Kraskel-Wallis criterion; p<sub>1</sub> – significant differences with control group; p<sub>2</sub> – significant differences with carriers of homozygotes G/G.

за опухолей оказывает стимулирующее действие на нейтрофилы и эндотелиальные клетки. Это, в свою очередь, влияет на миграцию лейкоцитов и пролиферацию фибробластов и эндотелия при заживлении раны.

Уровень продукции TNF $\alpha$  значительно возрастает при поступлении бактериальных эндотоксинов в организм человека. Ряд авторов в своих исследованиях, с использованием нейтрализующих действие фактора некроза антителами, подтвердили центральную роль цитокина в возникновении токсического шока и сепсиса [11, 13, 14].

Биологические эффекты TNF $\alpha$  зависят от его концентрации. Данный цитокин может выступать в роли медиатора защитной реакции в ответ на различные инфекционные агенты, а также в качестве белка, обладающего пагубным влиянием на организм [9, 11, 13, 14].

По мнению ряда авторов, продукция цитокинов под влиянием стрептококкового токсина коррелирует с тяжестью течения заболевания [2, 7]. Ранее нашими работами было установлено, что концентрация IL1B при наличии аллели C полиморфизма rs1143623 гена IL1B значимо

уменьшается независимо от клинического течения заболевания. Особенно это наблюдается у носителей гомозиготного варианта C/C.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что уровень TNF $\alpha$  при наличии аллели G полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  заметно уменьшается, независимо от кратности возникновения патологического процесса.

При этом отсутствие точечной замены в участке rs1800629 гена TNF $\alpha$  оказывает влияние на концентрацию одноименного цитокина, вызывая у носителей немутантного варианта G/G снижение концентрации молекулы, что, в свою очередь, может не обеспечивать достаточную реализацию саногенных механизмов защиты.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что аллель G и генотип G/G промотора гена TNF $\alpha$  rs1800629 предрасполагают к развитию рожи. Носительство аллели A и генотип G/A промотора гена фактора некроза опухолей- $\alpha$  rs1800629 снижают вероятность развития рожи. Присутствие G-аллели сопровождается уменьшением продукции TNF $\alpha$  у больных рожей при гетерозиготном G/G варианте носительства полиморфизма гена TNF $\alpha$  rs1800629.

## Список литературы / References

1. Бекенова Н.Б., Гржибовский А.М., Муковозова Л.А., Смайл Е.М., Токаева А.З. Полиморфизм rs8193036 гена IL-17A в казахской популяции и его связь с продукцией IL-17A у больных рожей // Экология человека, 2016. № 4. С. 50-55. [Bekenova N.B., Grzybowski, A.M., Mukovozova L.A., Smail E.M., Tokayeva A.Z. Rs8193036 polymorphism of IL-17A gene in a kazakh population and its association with plasma IL-17A among erysipelas patients. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*, 2016, no. 4, pp. 50-55. (In Russ.)]
2. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление, 2005. Т. 4, № 2. С. 5-7. [Gromova A.Yu., Simbirtsev A.S. Gene polymorphisms of interleukin 1 family cytokines. *Tsitokiny i vospaleniye = Cytokines and Inflammation*, 2005, Vol. 4, no. 2, pp. 5-7. (In Russ.)]
3. Емельянов А.С., Емельянова А.Н., Пушкарев Б.С., Витковский Ю.А. Полиморфизм промотора гена IL1B (G1473C) и его влияние на содержание интерлейкина 1 в крови больных рожей // Медицинская гене-

тика, 2017. Т. 16, № 8. С. 32-35. [Emelyanov A.S., Emelyanova A.N., Pushkarev, B.S., Vitkovsky Yu.A. Promoter gene IL1B (G1473C) polymorphism and its influence on interleukin 1B concentration in blood of patients with erysipelas. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*, 2017, Vol. 16, no. 8, pp. 32-35. (In Russ.)]

4. Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. Рожа (патогенез, особенности течения). Томск: Иван Федоров, 2014. 132 с. [Emelyanova A.N., Vitkovsky Yu.A. Erysipelas (pathogenesis, features of course)]. Tomsk: Ivan Fedorov, 2014. 132 p.

5. Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Витковский Ю.А. Генетический полиморфизм промотора гена IL-2 (T330G) и его влияние на содержание интерлейкина 2 в крови больных рожей // Забайкальский медицинский вестник, 2014. № 2. С. 98-103. [Emelyanova A.N., Emelyanov A.S., Vitkovsky Yu.A. The genetic polymorphism of promoter gene IL-2 (T330G) and its influence on the maintenance of interleukin 2 in blood of patients with the erysipelas. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*, 2014, no. 2, pp. 98-103. (In Russ.)]

6. Наследникова И.О., Уразова О.И., Воронкова О.В. Иммунопатогенез бактериальных и вирусных инфекций: роль полиморфизма генов цитокинов // Аллергология и иммунология, 2008. № 3. С. 294. [Naslednikova I.O., Urazova O.I., Voronkova O.V. Immunopathogenesis of bacterial and viral infections: role of cytokine gene polymorphism. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*, 2008, Vol. 9, no. 3, p. 294. (In Russ.)]

7. Петров А.А., Страмбовская Н.Н., Говорин А.В., Витковский Ю.А. Генетический полиморфизм CD14, TNFα и FCGR2A у больных гриппом А H1N1 в Забайкальском крае // Медицинская иммунология, 2011. Т. 13, № 1. С. 83-86. [Petrov A.A., Strambovskaya N.N., Govorin A.V., Vitkovsky Yu.A. Genetic polymorphisms of CD14, TNFα and FCGR2A in the patients with influenza A H1N1 in Transbaikalian region. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2011, Vol. 13, no. 1, pp. 83-86. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2011-1-83-86.

8. Пшеничная Н.Ю., Московская Т.В., Шишканова Л.В., Пасечник Д.Г. Диагностическое и прогностическое значение ключевых провоспалительных адипокинов у больных рожей нижних конечностей // Современные проблемы науки и образования, 2015. № 3. С. 31. [Pshenichnaya N.Yu., Moskovaya T.V., Shishkanova L.V., Pasechnik D.G. Diagnostic and prognostic value of proinflammatory adipokines in patients with erysipelas of the lower extremities. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2015, no. 3, p. 31. (In Russ.)]

9. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций // Цитокины и воспаление, 2002. № 1. С. 9-16. [Simbirtsev A.S. Cytokines as a new system, regulating body defense reactions. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2002, no. 1, pp. 9-16. (In Russ.)]

10. Черкасов В.Л. Рожа. Л.: Медицина, 1986. 200 с. [Cherkasov V.L. Erysipelas]. Leningrad: Medicine, 1986. 200 p.

11. Ashkenazi A., Marsters S.A., Capon D.J., Chamow S.M., Figari I.S., Pennica D., Goeddel D.V., Palladino M.A., Smith D.H. Protection against endotoxic shock by a tumor necrosis factor receptor immunoadhesin. *Procl. Natl. Acad. Sci.*, 1991, no. 88, pp. 10535-10539.

12. Vitkovsky Yu. Interleukins modulate fibrinolytic properties of lymphocytes. *Fibrinolysis and Proteolysis*, 2000, Vol. 14, Suppl. 1, p. 68.

13. Beutler B., Grau G. Tumor necrosis factor in the pathogenesis of infectious diseases. *Crit. Care Med.*, 1993, Vol. 21, pp. 423-435.

14. Stuber F., Petersen M., Bokelmann F., Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-α concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 1996, Vol. 24, pp. 381-384.

---

**Авторы:**

**Емельянов А.С.** — младший научный сотрудник кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Чита, Россия

**Емельянова А.Н.** — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Чита, Россия

**Пушкарёв Б.С.** — ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Чита, Россия

**Витковский Ю.А.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Чита, Россия

---

**Authors:**

**Emelyanov A.S.**, Junior Research Associate, Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

**Emelyanova A.N.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

**Pushkarev B.S.**, Assistant, Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

**Vitkovsky Yu.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

---

Поступила 13.02.2018  
Принята к печати 15.02.2018

---

Received 13.02.2018  
Accepted 15.02.2018