

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-4-589C>T И ЭКСПРЕССИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 У ПАЦИЕНТОВ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Мироманов А.М., Миронова О.Б., Мироманова Н.А.

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

Резюме. Цель исследования – изучение влияния полиморфизма гена *IL4-589C>T* на экспрессию IL-4 у пациентов с развитием хронического травматического остеомиелита при переломах длинных костей конечностей в Забайкальском крае.

В исследование включено 132 пациента с переломами длинных костей конечностей в возрасте от 20 до 40 лет. Первую группу составили 83 пациента с неосложненным течением переломов длинных костей конечностей. Вторую группу (n = 49) – больные с хроническим травматическим остеомиелитом (в данной группе отмечалось заживление ран первичным натяжением, однако в позднем послеоперационном периоде зарегистрировано развитие хронического травматического остеомиелита). Контрольную группу составили 100 практически здоровых мужчин и женщин аналогичной возрастной группы. Сформированные группы являлись однородными по возрасту, полу, характеру и локализации переломов. Критерием исключения из групп являлось наличие острых или хронических сопутствующих заболеваний. В работе использованы следующие методы исследования: клинические; лабораторные (микробиологический; иммунологический – определение интерлейкина-4; генетический [с помощью полимеразной цепной реакции; для исследования выбрана точечная мутация гена *IL4* в позиции *589 (C>T)*; материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической крови больных]; инструментальные (рентгенография). Генетические исследования осуществляли при поступлении пациентов в стационар, тогда как содержание IL-4, клинические и инструментальные показатели выявляли в 1, 2, 10 и 90 сутки после перелома.

Частота *C*-аллели и гомозиготного генотипа гена *IL4-589C>T* у пациентов группы осложненного течения снижалась в 1,7 и 3,6 раза по сравнению с группой клинического сравнения, соответственно, тогда как *T*-аллель, напротив, увеличивалась в 3,7 раза, а гетерозиготный и мутантный генотипы – в 2,5 и 15 раз. В группе контроля при носительстве генотипа *-589C/C* гена *IL4* отмечается увеличение концентрации IL-4 в 1,4 и 2,5 раза, в сравнении с носителями генотипов *-589C/T* и *-589T/T*, соответственно, а генотипа *-589C/T* в 1,7 раза по сопоставлению с генотипом *-589T/T*. Аналогичная тенденция экспрессии IL-4 в зависимости от носительства генотипа гена *IL4* зафиксирована и в группе с неосложненным и осложненным течением переломов.

У больных с развитием травматического остеомиелита частота аллели *-589T* гена *IL4* повышена в 3,7 раза по сравнению с группой неосложненного течения, одновременно с этим регистрируется более высокое носительство генотипа *-589C/T* и генотипа *-589T/T* гена *IL4*. Наличие генотипа *-589T/T* гена *IL4* способствует более низкой экспрессии IL-4.

Ключевые слова: полиморфизм, гены, экспрессия, IL-4, переломы, хронический травматический остеомиелит

Адрес для переписки:

*Мироманов Александр Михайлович
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ
672000, Россия, Забайкальский край, г. Чита,
ул. Горького, 39а.
Тел.: 8 (924) 386-18-16.
Факс: 8 (3022) 32-30-58.
E-mail: miromanov_a@mail.ru*

Address for correspondence:

*Miromanov Alexander M.
Chita State Medical Academy
672000, Russian Federation, Trans-Baikal Region, Chita,
Gorky str., 39a.
Phone: 7 (924) 386-18-16.
Fax: 7 (3022) 32-30-58.
E-mail: miromanov_a@mail.ru*

Образец цитирования:

*А.М. Мироманов, О.Б. Миронова, Н.А. Мироманова
«Полиморфизм гена интерлейкина-4-589C>T и экспрессия
интерлейкина-4 у пациентов с развитием хронического
травматического остеомиелита» // Медицинская
иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 889-894.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-889-894*

For citation:

*A.M. Miromanov, O.B. Mironova, N.A. Miromanova
“IL4-589C>T gene polymorphism and expression of interleukin-4
in patients with developing chronic traumatic osteomyelitis”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2018, Vol. 20, no. 6, pp. 889-894.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-889-894*

IL4-589C>T GENE POLYMORPHISM AND EXPRESSION OF INTERLEUKIN-4 IN PATIENTS WITH DEVELOPING CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS

Miromanov A.M., Mironova O.B., Miromanova N.A.

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Abstract. Our aim was to study the influence of *IL4-589C>T* gene polymorphism on IL-4 expression in patients, living in Zabaikalsky Region with a diagnosis of chronic traumatic osteomyelitis developing after fractures of long bones of extremities.

The study included 132 patients with fractures of long bones at the age of 20 to 40 years old. The first group consisted of 83 patients with uncomplicated course of fractures; the second group (n = 49) included patients with chronic traumatic osteomyelitis healed by primary wound closure, however, developing chronic traumatic osteomyelitis over late postoperative period. The control group consisted of 100 practically healthy men and women of the same age group. These groups were homogeneous and similar by age, sex, origin and localization of fractures. Presence of acute or chronic comorbidities was the exclusion criterion. We applied clinical examination, instrumental tests (X-ray studies), laboratory methods (microbiological, immunological, ELISA for IL-4 measurement). IL-4 point mutation at position 589 (*C>T*) was tested by PCR; the DNA for this analysis was extracted from peripheral blood. The genetic studies were performed when patients entered the hospital. IL-4 contents, clinical and instrumental indicators were detected on 1, 2, 10 and 90 days after fracture.

Results of the study were as follows: the frequency of the *C* allele and the homozygous genotype of the *IL4-589C>T* gene in the patients with complicated clinical course was decreased 1.7- and 3.6-fold compared with the comparison clinical group, respectively. Frequency of *T* allele, by contrast, increased 3.7-fold, whereas heterozygous and mutant genotypes were changed 2.5 and 15 times against the comparison group. The persons from control group with *IL4-589C/C* genotype, showed a 1.4- and 2.5-fold increased IL-4 concentration as compared with the carriers of the *-589C/T* and *-589T/T* genotypes, respectively, and in *-589C C/T* genotype, 1.7-fold compared to *-589T/T* genotype. A similar trend of IL-4 expression, depending on the *IL4* genotype, was recorded in the group with both uncomplicated and complicated course of fractures. In conclusion, the patients with developing traumatic osteomyelitis showed increased frequency of the *IL4-589T* allele (3.7-fold as compared with uncomplicated group). Meanwhile, higher frequency of the *-589C/T* -*589T/T* genotypes of the *IL4* gene were registered. Genotype *-589T/T* of the *IL4* gene is associated with lower IL-4 expression.

Keywords: polymorphism, genes, expression, IL-4, fractures, chronic traumatic osteomyelitis

Введение

Проблема хронического травматического остеомиелита остается одной из наиболее трудных задач современного здравоохранения. Из-за своей распространенности, тяжести медицинских и экономических последствий, а также высокого процента неудовлетворительных результатов хронический травматический остеомиелит имеет огромное социальное значение [4, 13]. Доказано, что важную роль в определении исхода репаративных процессов при переломах длинных костей играет взаимодействие различных систем гомеостаза [7], а цитокины не только являются медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе, гемопоэзе и развитии воспаления, но и служат связующим звеном между иммунной и другими системами организма [3].

В последние годы при изучении патогенеза различных патологических состояний большое внимание уделяется механизмам, происходящим на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях. Исследование генов, контролирующих активность цитокинов, являющихся медиаторами воспаления, — одна из важных задач в раскрытии

патогенетических звеньев инициации и течения воспалительных заболеваний и осложнений. Знание их роли в патогенезе многих заболеваний позволяет не только предвидеть риск их развития, но и предоставляет возможность осуществлять персонализированную профилактику [8].

Одним из наиболее изученных полиморфизмов генов цитокинов является *IL4-589C>T*. В ряде исследований показана ассоциация данного полиморфизма с развитием таких заболеваний, как бронхиальная астма, муковисцидоз, инфаркт миокарда, эндометриоз, болезнь Крона и другие [2, 9, 12], однако изучение влияния данного полиморфизма у пациентов с патологией опорно-двигательной системы, в частности при хроническом остеомиелите, недостаточно отражено в отечественных и зарубежных научных изданиях.

Цель исследования — изучить влияние полиморфизма гена *IL4-589C>T* на экспрессию интерлейкина-4 (IL-4) у пациентов с развитием хронического травматического остеомиелита при переломах длинных костей конечностей в Забайкальском крае.

Материалы и методы

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2011 – поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведено обследование 132 пациентов в возрасте от 20 до 40 лет с переломами длинных костей конечностей, проживающих в г. Чита.

Объектом исследования являлись образцы периферической крови 132 неродственных пациентов в возрасте от 20 до 40 лет с переломами длинных костей конечностей, русской национальности, проживающих на территории Забайкальского края и получивших специализированную медицинскую помощь (функциональный остеосинтез) в травматологических стационарах. Первую группу составили 83 пациента с неосложненным течением переломов. Вторую группу – 49 пациентов с развитием хронического травматического остеомиелита через 90 дней с момента получения травмы. Контрольная группа была представлена 100 пациентами аналогичного возраста, национальности и ареала проживания. Критерии исключения – наличие острых или хронических

сопутствующих заболеваний. Сформированные группы являлись однородными как по возрасту, полу, характеру и локализации переломов, так и по проводимому лечению.

Для молекулярно-генетического исследования выбрана точечная мутация гена *IL4* в позиции 589 (C>T). Амплификацию фрагмента исследуемого гена проводили в термоцикле (модель Ре «Бис» – M111 (ООО «Бис-Н», г. Новосибирск). В работе использовались стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех»-SNP (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем ультрафиолетовом свете [5]. Определение концентрации цитокина IL-4 осуществляли с помощью набора реагентов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Генетические исследования осуществляли при поступлении пациентов в стационар, тогда как содержание IL-4 выявляли при поступлении в стационар (1 сутки после травмы), 2, 10 и 90 суток после фрактуры.

Полученные данные обработаны с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2010 for Windows 10, «БИОСТАТ». Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандарт-

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ ГЕНА *IL4-589C>T* И ЕГО АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ СРЕДИ РЕЗИДЕНТОВ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ И У ПАЦИЕНТОВ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ГРУПП (χ^2 , df = 1)

TABLE 1. THE FREQUENCY OF GENOTYPES AND ALLELIC VARIANTS OF THE GENE *IL4-589C>T* AMONG THE RESIDENTS OF THE CONTROL GROUP AND IN PATIENTS OF THE FIRST AND SECOND GROUPS (χ^2 , df = 1)

	Контроль Control (n = 100)	Неосложненное течение Uncomplicated course (n = 83)	Хронический остеомиелит Chronic osteomyelitis (n = 49)
Алель С Allele C	0,855	0,867	0,51
OR [95% CI]		1,11 (0,61-2,02)	0,18 (0,1-0,31)
Алель Т Allele T	0,145	0,133	0,49
OR [95% CI]		0,9 (0,5-1,64)	5,66 (3,24-9,89)
χ^2 *		0,12	40,81
		0,73	0,0001
Генотип С/С Genotype C/C	0,73	0,747	0,204
OR [95% CI]		1,09 (0,56-2,12)	0,09 (0,04-0,22)
Генотип С/Т Genotype C/T	0,25	0,241	0,612
OR [95%CI]		0,95 (0,48-1,87)	4,74 (2,28-9,84)
Генотип Т/Т Genotype T/T	0,02	0,012	0,184
OR [95% CI]		0,6 (0,05-6,71)	11,03 (2,28-53,3)
χ^2 *		0,21	39,95
		0,9	0,0001

Примечание. * – статистическая значимость различий с контролем.

Note. *, statistical significance of differences with the control.

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *IL4-589C>T* И ЕГО ГЕНОТИПОВ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПЕРЕЛОМОВ И РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА (χ^2 , df = 1)

TABLE 2. FREQUENCY OF ALLELIC VARIANTS OF THE GENE *IL4-589C>T* AND ITS GENOTYPES AMONG PATIENTS WITH UNCOMPLICATED FRACTURES AND THE DEVELOPMENT OF CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS (χ^2 , df = 1)

	Неосложненное течение Uncomplicated course (n = 83)	Хронический остеомиелит Chronic osteomyelitis (n = 49)	χ^2	*	OR [95% CI]
Алель С Allele C	0,867	0,51	40,37	0,0001	0,09-0,29
Алель Т Allele T	0,133	0,49			3,45-11,43
Генотип С/С Genotype C/C	0,747	0,204	39,84	0,0001	0,04-0,2
Генотип С/Т Genotype C/T	0,241	0,612			2,32-10,67
Генотип Т/Т Genotype T/T	0,012	0,184			2,26-150,71

Примечание. * – статистическая значимость различий между группами.

Note. *, statistical significance of differences between groups.

ные отклонения (SD). Для сравнения показателей пациентов с осложненным и неосложненным течением переломов длинных костей конечностей использовали критерий Манна–Уитни. Для анализа групп по качественному бинарному признаку применялся критерий χ^2 . Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (odd ratio [OR]) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота распределения генотипов и аллелей полиморфизма гена *IL4-589C>T*, выявленных первым этапом исследования, представлена в таблицах 1 и 2.

Анализируя полученные результаты, отмечается значимое различие по частоте носительства как аллелей, так и генотипов между группой с развитием хронического остеомиелита и пациентами групп контроля и клинического сравнения. Так, частота С-аллели и гомозиготного генотипа гена *IL4-589C>T* у пациентов группы осложненного течения снижалась в 1,7 и 3,6 раза соответственно, тогда как Т-аллель, напротив, увеличивалась в 3,4 и 3,7 раза соответственно, а гетерозиготный и мутантный генотипы – в 2,5 и 15 раз соответственно (табл. 1, 2). Данный факт позволяет судить о положительной ассоциации (высоком риске) носительства аллели *-589T*-гена *IL4* и генотипа *-589T/T* гена *IL4* с развитием хронического остеомиелита [6].

Следующим этапом работы определено содержание ИЛ-4 в исследуемых группах и уровень его продукции в зависимости от носительства рассматриваемых генотипов в разные сроки посттравматического периода (табл. 3).

В группе контроля при носительстве генотипа *-589C/C* гена *IL4* отмечается увеличение концентрации ИЛ-4 в 1,4 и 2,5 раза, в сравнении с носителями генотипов *-589C/T* и *-589T/T* соответственно, а генотипа *-589C/T* в 1,7 раза по сопоставлению с генотипом *-589T/T*. Аналогичная тенденция экспрессии ИЛ-4 в зависимости от носительства генотипа гена *IL4* зафиксирована и в группе с неосложненным и осложненным течением переломов длинных костей (табл. 3). Зарегистрировано, что клиническая картина у пациентов-носителей генотипа *-589T/T* гена *IL4* с развитием травматического остеомиелита отмечалась более тяжелым и длительным течением раневой инфекции, что свидетельствует о возможной ассоциативной связи между повышенной частотой аллели *-589T* и тяжелым течением травматического остеомиелита при переломах. Данный факт указывает на важный вклад аллельного полиморфизма генов цитокинов в индивидуальные различия больных по характеру течения инфекционного процесса [1].

Кроме того, наличие гомозиготного генотипа *-589T/T* гена *IL4* сопровождается сниженной продукцией ИЛ-4, что в свою очередь способствует длительному сохранению повышенного содержания провоспалительных цитокинов, тем самым содействуя не только прогрессированию деструктивных процессов в зоне перелома, но и хронизации воспалительного процесса [6]. Данный факт подтверждается тем, что ген *IL4* участвует в формировании иммунного ответа. Он играет большую роль во взаимодействии клеточных и гуморальных факторов иммунных и воспалительных реакций. Некоторые из аллелей данного гена определяют низкую экспрессию этого

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ IL-4 В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *IL4-589C>T*, пг/мл (M±SD)

TABLE 3. CONTENT OF IL-4 IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH FRACTURES OF LONG LIMB BONES, DEPENDING ON THE GENOTYPE OF POLYMORPHISM OF THE GENE *IL4-589C>T*, pg/ml (M±SD)

Группы Groups	Дни наблюдения Observation days			
	при поступлении on admission	2 сутки после операции 2 days after operation	10 сутки после операции 10 days after operation	90 сутки после операции 90 days after operation
Генотип C/C Genotype C/C				
Контроль Control (n = 73)	41,7±6,6			
Неосложненное течение Uncomplicated course (n = 62)	106,7±27,4 *	110,9±28,4 *	64,9±19,3 **/**/****	36±1,3 */**/****/ ****
Хронический остеомиелит Chronic osteomyelitis (n = 10)	109,8±29,6 *	113,3±24,8 *	60,7±17,5 **/**/****	138,9±14,5 */**/****/****
Генотип C/T Genotype C/T				
Контроль Control (n = 25)	28,8±8,6*****			
Неосложненное течение Uncomplicated course (n = 20)	54,9±17,7 */*****	63,1±19,9 */*****	30,3±9,9 **/**/**** ****	18,9±11 */**/****/ ****/ ****
Хронический остеомиелит Chronic osteomyelitis (n = 30)	58,8±14,3 */*****	61,1±14,7 */*****	26,9±10,6 **/**/**** ****	82,8±15,6 */**/****/ ****/****
Генотип T/T Genotype T/T				
Контроль Control (n = 2)	16,5			
Неосложненное течение Uncomplicated course (n = 1)	29,9	31,7	7,1	13
Хронический остеомиелит Chronic osteomyelitis (n = 9)	28,6±5,3 */*****	30,4±4,4 */*****/ ****	6,6±3,7 */**/****/ ****/ ****	42,8±6,5 */**/****/ ****/****/ ****

Примечание. * – статистическая значимость различий с контролем; ** – статистическая значимость различий с 1 сутками; *** – статистическая значимость различий со 2 сутками; **** – статистическая значимость различий с 10 сутками; ***** – статистическая значимость различий с генотипом C/C; ***** – статистическая значимость различий с генотипом C/T.

Note. *, statistical significance of differences with the control; **, statistical significance of differences with 1 day; ***, statistical significance of differences with 2 days; ****, statistical significance of the differences with 10 days; *****, statistical significance of differences with the C/C genotype; *****, statistical significance of differences with the C/T genotype.

цитокина, что влечет за собой образование иммунопатологии [10, 11, 12].

Таким образом, определение генотипов и их воздействие на синтез шифруемых биологически активных веществ содействует пониманию патогенетических аспектов развития воспалительного процесса при переломах, что может способствовать осуществлению персонализированного прогноза и профилактики данного осложнения.

Выводы

У больных с развитием травматического остеомиелита частота аллели -589T гена *IL4* повышена в 3,7 раза по сравнению с группой неосложненного течения, одновременно с этим регистрируется более высокое носительство генотипа -589C/T и генотипа -589T/T гена *IL4*. 2. Наличие генотипа -589T/T гена *IL4* способствует более низкой экспрессии IL-4.

Список литературы / References

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.
2. Костина Е.М., Молотилов Б.А., Левашова О.А., Осипова М.В. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ТНФА у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2013. № 1. С. 53-58. [Kostina E.M., Molotilov B.A., Levashova O.A., Osipova M.V. Study of polymorphism of cytokine genes IL-4, IL-10, IL-17A and TNFA in patients with infectious-dependent bronchial asthma. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* = *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2013, no. 1, pp. 53-58. (In Russ.)]
3. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма // Тромбоз, гемостаз и реология, 2005. № 2. С. 3-16. [Kuznik B.I., Tsybikov N.N., Vitkovsky Yu.A. Unified cellular-humoral system of body protection. *Tromboz, gemostaz i reologiya* = *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*, 2005, no. 2, pp. 3-16. (In Russ.)]
4. Леончук Д.С., Сазонова Н.В., Ширяева Е.В., Ключин Н.М. Хронический посттравматический остеомиелит плеча: экономические аспекты лечения методом чрекостного остеосинтеза аппаратом Илизарова // Гений ортопедии, 2017. Т. 23, № 1. С. 74-79. [Leonchuk D.S., Sazonova N.V., Shiryayeva E.V., Klyushin N.M. Chronic posttraumatic osteomyelitis of the humerus: economic aspects of treatment with the method of transosseous osteosynthesis method using the Ilizarov fixator. *Geniy ortopedii* = *Orthopedic Genius*, 2017, Vol. 23, no. 1, pp. 74-79. (In Russ.)]
5. Мироманов А.М., Миронова О.Б., Трубицын М.В., Витковский Ю.А. Полиморфизм гена TNF- α (G-308A) у больных с гнойно-воспалительными осложнениями при переломах длинных костей конечностей в Забайкальском крае [Электронный ресурс] // Забайкальский медицинский вестник, 2013. № 1. С. 41-45. Режим доступа: <http://chitgma.ru/zmv2> (дата обращения: 12.01.2018). [Miromanov A.M., Mironova O.B., Trubitsyn M.V., Vitkovsky Yu.A. Polimorfizm of a gene of TNF- α (G-308A) at patients with pyoinflammatory complications at fractures of long bones of extremities in Zabaykalsky edge [the Electron resource]. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik* = *Transbaikal Medical Bulletin*, 2013, no. 1, pp. 41-45. An access regimen: <http://chitgma.ru/zmv2> (reference date: 12.01.2018). (In Russ.)]
6. Мироманов А.М., Миронова О.Б., Усков С.А., Трубицын М.В., Гусев К.А. Полиморфизм гена интерлейкина-4 у больных с осложненным течением переломов длинных костей конечностей // Врач-аспирант, 2013. Т. 60, № 5.3. С. 434-440. [Miromanov A.M., Mironova O.B., Uskov S.A., Trubitsyn M.V., Gusev K.A. Polimorfizm of a gene interleykina-4 at patients with the complicated course of fractures of long bones of extremities. *Vrach-aspirant* = *Postgraduate Doctor Journal*, 2013, Vol. 60, no 5.3, pp. 434-440. (In Russ.)]
7. Мироманов А.М., Намоконов Е.В. Прогностические критерии развития осложнений при переломах костей конечностей. Чита: РИЦ ЧГМА, 2014. 175 с. [Miromanov A.M., Namokonov E.V. Prognostic criteria of development of complications at fractures of bones of extremities]. Chita: Chita State Medical Academy Publishing House, 2014. 175 p.
8. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм: прошлое и будущее // Инфекция и иммунитет, 2016. Т. 6, № 2. С. 103-108. [Puzyryova L.V., Safonov A.D. Cytokines genetic polymorphism: the past and the future. *Infektsiya i immunitet* = *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2016, Vol. 6, no. 2, pp. 103-108. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108.
9. Davenport P., Tipping P.G. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Am. J. Pathol.*, 2003, Vol. 163, pp. 1117-1125.
10. Mout R., Willemze R., Landegent J.E. Repeat polymorphisms in the interleukin-4 gene (IL4). *Nucleic. Acids. Res.*, 1991, Vol. 19, no. 13, p. 3763.
11. Nakashima H., Miyake K., Inoue Y., Shimizu S., Akahoshi M., Tanaka Y., Otsuka T., Narada M. Association between IL-4 genotype and IL-4 production in the Japanese population. *Genes Immun.*, 2002, Vol. 3, pp. 107-109.
12. Nakayama E.E., Hoshino Y., Xin X., Liu H., Goto M., Watanabe N., Taguchi H., Hitani A., Kawana-Tachikawa A., Fukushima M., Yamada K., Sugiura W., Oka S.I., Ajisawa A., Sato H., Takebe Y., Nakamura T., Nagai Y., Iwamoto A., Shioda T. Polymorphism in the interleukin-4 promoter affects acquisition of human immunodeficiency virus type syncytium-inducing phenotype. *J. Virol.*, 2000, Vol. 74, no. 12, pp. 5452-5459.
13. Peng J., Ren Y., He W., Li Z., Yang J., Liu Y., Zheng Z., Kates S.L., Schwarz E.M., Xie C., Xu Y. Epidemiological, clinical and microbiological characteristics of patients with post-traumatic osteomyelitis of limb fractures in Southwest China: A hospital-based study. *J. Bone Jt. Infect.*, 2017, Vol. 2, no. 3, pp. 149-153.

Авторы:

Мироманов А.М. — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Чита, Россия

Миронова О.Б. — к.м.н., ассистент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Чита, Россия

Мироманова Н.А. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Чита, Россия

Authors:

Miromanov A.M., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Mironova O.B., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Miromanova N.A., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Pediatric Infections, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Поступила 07.02.2018
Принята к печати 15.02.2018

Received 07.02.2018
Accepted 15.02.2018