

ГЕН-ГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЦИТОКИНОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ ПСОРИАЗЕ У ЖИТЕЛЕЙ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Романова Е.Л.¹, Шабалдин А.В.¹, Белов Е.Г.², Стрига Л.В.²,
Яковлева А.А.¹, Шевченко Е.А.², Шабалдина Е.В.³

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

² ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Кемерово, Россия

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово, Россия

Резюме. Псориаз является наиболее распространенным воспалительным заболеванием кожи, которым страдает в среднем 2-4% населения Земли. Согласно современным представлениям, псориаз является мультифакториальным заболеванием, возникающим у генетически предрасположенных лиц под воздействием различных факторов окружающей среды, которые запускают нарушение иммунного ответа с серией сложных воспалительных каскадов. Заболевание инициируется и поддерживается взаимным взаимодействием клеток врожденного и адаптивного иммунитета, прежде всего дендритных клеток, Т-лимфоцитов и кератиноцитов, ведущая роль которых на разных стадиях заболевания чередуется и заключается в основном в IL-23/Th17-пути. На сегодняшний день описано множество полиморфизмов генов (SNP), связанных с развитием псориаза. Для понимания патофизиологии псориаза, как сложного аутовоспалительного заболевания, представляется интересным изучение межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов цитокинов и С-реактивного белка в отношении риска развития псориаза. Цель работы — изучить межгенные взаимодействия полиморфных вариантов генов *IL1β* (rs16944), *IL6* (rs1554606), *IL8* (rs2227306), *IL10* (rs1800896), *TNFα* (rs361525), *CRP* (rs1205) связанных с риском развития псориаза у жителей Кемеровской области. Обследовано 175 пациентов с обыкновенным папулезно-бляшечным псориазом, с прогрессирующим течением в средней степени тяжести. Контрольная группа (n = 155) сформирована из условно-здоровых доноров того же возрастного интервала. Генотипирование осуществляли с помощью метода ПЦР с использованием TaqMan зондов (Thermo Fisher Scientific, США) на детектирующем амплификаторе ViiA™ 7 Real-Time PCR System (Life Technologies, США) следующих полиморфных вариантов генов: *IL1β* (rs16944), *IL6* (rs1554606), *IL8* (rs2227306), *IL10* (rs1800896), *TNFα* (rs361525), *CRP* (rs1205). Анализ межгенных взаимодействий осуществляли при помощи метода сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR). Установлено, что детерминирование

Адрес для переписки:

Романова Елизавета Леонидовна
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный
университет»
650000, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, 6.
Тел.: 8 (3842) 58-01-66.
E-mail: Rom11elizaveta@yandex.ru

Address for correspondence:

Elizaveta L. Romanova
Kemerovo State University
6 Krasnaya St
Kemerovo
650000 Russian Federation
Phone: +7 (3842) 58-01-66.
E-mail: Rom11elizaveta@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.Л. Романова, А.В. Шабалдин, Е.Г. Белов,
Л.В. Стрига, А.А. Яковлева, Е.А. Шевченко,
Е.В. Шабалдина «Ген-генные взаимодействия
цитокинов и С-реактивного белка при псориазе у
жителей Кемеровской области» // Медицинская
иммунология, 2025. Т. 27, № 1. С. 87-96.
doi: 10.15789/1563-0625-GGI-2937

© Романова Е.Л. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.L. Romanova, A.V. Shabaldin, E.G. Belov, L.V. Striga,
A.A. Yakovleva, E.A. Shevchenko, E.V. Shabaldina
“Gene-gene interactions of cytokines and C-reactive protein
in psoriasis in residents of Kemerovo Region”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025,
Vol. 27, no. 1, pp. 87-96.
doi: 10.15789/1563-0625-GGI-2937

© Romanova E.L. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-GGI-2937

обыкновенного папулезно-бляшечного псориаза связано как с отдельными полиморфными вариантами генов цитокинов и С-реактивного белка, так и ген-генными взаимодействиями. Для отдельных полиморфных вариантов генов сила (% энтропии) ассоциации с обыкновенным папулезно-бляшечным псориазом была следующая: *TNFα_rs361525* (16,99% энтропии), *IL1β_rs16944* (6,40% энтропии), *CRP_rs1205* (2,55% энтропии), *IL6_rs1554606* (1,11% энтропии), *IL10_rs1800896* (0,57% энтропии), *IL8_rs2227306* (0,30% энтропии). Выявлено, что выраженным синергизмом обладали *IL6* (rs1554606) и *IL8* (rs2227306); умеренным синергизмом *CRP* (rs1205) и *IL10* (rs1800896) и выраженным антагонизмом *IL1β* (rs16944) и *TNFα* (rs361525).

Ключевые слова: псориаз, *IL1β* (rs16944), *IL6* (rs1554606), *IL8* (rs2227306), *IL10* (rs1800896), *TNFα* (rs361525), *CRP* (rs1205), метод сокращения многофакторной размерности

GENE-GENE INTERACTIONS OF CYTOKINES AND C-REACTIVE PROTEIN IN PSORIASIS IN RESIDENTS OF KEMEROVO REGION

Romanova E.L.^a, Shabaldin A.V.^a, Belov E.G.^b, Striga L.V.^b,
Yakovleva A.A.^a, Shevchenko E.A.^b, Shabaldina E.V.^c

^a Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

^b Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^c Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Psoriasis is the most common inflammatory skin disease, affecting on average 2-4% of the world's population. Currently, psoriasis is considered a multifactorial disease occurring in genetically predisposed individuals under the influence of various environmental factors that trigger a disrupted immune response *via* complex inflammatory cascades. The disease is initiated and maintained by the mutual interaction of cells of innate and adaptive immunity, primarily, dendritic cells, T lymphocytes and keratinocytes. Their leading role may alternate at different stages of the disease and proceeds, mainly, at the IL-23/Th17 pathway. To date, many gene polymorphisms (SNPs) associated with the development of psoriasis have been described. To understand the pathophysiology of psoriasis as a complex autoinflammatory disease, it seems interesting to study the intergenic interactions between polymorphic gene variants of cytokines and C-reactive protein related to the risk of psoriasis development. The aim of our study was to investigate intergenic interactions of polymorphic variants of *IL1β* (rs16944), *IL6* (rs1554606), *IL8* (rs2227306), *IL10* (rs1800896), *TNFα* (rs361525), *CRP* (rs1205) genes associated with altered risk of psoriasis development among the Kemerovo Region residents. We examined 175 patients with ordinary papular plaque psoriasis of moderate severity, with progressive course of the disorder. The control group (n = 155) was recruited from conditionally healthy, age-matched donors. Genotyping was performed by PCR using TaqMan probes (Thermo Fisher Scientific, USA), by means of the detection amplifier ViiA™ 7 Real-Time PCR System (Life Technologies, USA), for the following polymorphic variants of genes: *IL1β* (rs16944), *IL6* (rs1554606), *IL8* (rs2227306), *IL10* (rs1800896), *TNFα* (rs361525), *CRP* (rs1205). Intergenic interactions were analyzed using Multifactor Dimensionality Reduction (MDR). The common papulosis-plaque psoriasis was found to be associated with individual polymorphic variants of cytokine and *CRP* genes as well as with gene-gene interactions. Concerning individual polymorphic gene variants, the association strength (% entropy) with common papulosis-plaque psoriasis was as follows: *TNFα_rs361525* (16.99% entropy), *IL1β_rs16944* (6.40% entropy), *CRP_rs1205* (2.55% entropy), *IL6_rs1554606* (1.11% entropy), *IL10_rs1800896* (0.57% entropy), *IL8_rs2227306* (0.30% entropy). We have found that *IL6* (rs1554606) and *IL8* (rs2227306) showed marked synergism, as well as moderate synergism of *CRP* (rs1205) and *IL10* (rs1800896), and pronounced antagonism of *IL1β* (rs16944) and *TNFα* (rs361525).

Keywords: psoriasis, *IL1β* (rs16944), *IL6* (rs1554606), *IL8* (rs2227306), *IL10* (rs1800896), *TNFα* (rs361525), *CRP* (rs1205), Multifactor Dimensionality Reduction

Введение

Псориаз — распространенное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся аномальной пролиферацией эпидермальных кератиноцитов и массивной инфильтрацией воспалительными клетками [36]. Псориаз является наиболее распространенным воспалительным заболеванием кожи, которым страдает в среднем 2–4% населения Земли. Согласно современным представлениям, псориаз является мультифакториальным заболеванием, возникающим у генетически предрасположенных лиц под воздействием различных факторов окружающей среды, которые запускают нарушение иммунного ответа с серией сложных воспалительных каскадов. Заболевание инициируется и поддерживается взаимным взаимодействием клеток врожденного и адаптивного иммунитета, прежде всего дендритных клеток, Т-лимфоцитов и кератиноцитов, ведущая роль которых на разных стадиях заболевания чередуется и заключается в основном в IL-23/Th17-пути. Воспалительные явления приводят к последующим изменениям эпидермиса и дермы и эволюции характерного псориазического фенотипа соответственно [34].

На сегодняшний день описано множество полиморфизмов генов (SNP), связанных с развитием псориаза, в частности: SNP rs28947206, rs28947207 и rs28947211 в гене *L36G* [33]; SNP rs30187 и rs27524 в гене *ERAPI* [37]; SNP rs763780 в гене *IL-17F* и rs4819554 в гене *IL-17RA* [26]; SNP rs361525 и rs1799724 в гене *TNFα* [28]; SNP rs2066965 и rs34367357 в гене *CARD14* [32] и др.

Выявление полиморфизмов и факторов окружающей среды, ассоциированных с распространенными сложными заболеваниями, является сложной задачей. Отчасти это связано с тем, что эффект одной генетической вариации может зависеть от других генетических вариаций (ген-генное взаимодействие или эпистаз) и факторов окружающей среды (генно-средовое взаимодействие). Выявление и характеристика взаимодействий между многочисленными факторами представляет собой как статистическую, так и вычислительную задачу. Для решения этой проблемы используют метод сокращения многофакторной размерности (MDR), позволяющий сворачивать высокоразмерные генетические данные в одно измерение, что дает возможность выявлять взаимодействия на относительно небольших выборках [18, 25]. С помощью многократных перекрестных пересчетов исходных первичных данных выбирается оптимальная модель межгенного взаимодействия, с наибольшей точностью и, соответственно, с наименьшей ошибкой предсказывающая наличие или отсутствие предрасположенности к изучаемой патологии [8].

Для понимания патофизиологии псориаза, как сложного заболевания представляется интересным изучение межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов цитокинов и С-реактивного белка в отношении риска развития псориаза.

Цель работы — изучить межгенные взаимодействия полиморфных вариантов генов *IL1β* (rs16944), *IL6* (rs1554606), *IL8* (rs2227306), *IL10* (rs1800896), *TNFα* (rs361525), *CRP* (rs1205) связанных с риском развития псориаза у жителей Кемеровской области.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели было обследовано 175 пациентов с обыкновенным папулезно-бляшечным псориазом, с прогрессирующим течением, в средней степени тяжести, с обязательным поражением волосистой части головы, находящихся на лечении в отделении Кузбасского клинического кожно-венерологического диспансера. Средний возраст пациентов составил $46,15 \pm 3,85$ года, из них было 105 мужчин и 70 женщин. Весенне-осенняя форма наблюдалась у 103 пациентов. Впервые выявленный псориаз был у 43 пациентов. Постоянная персистирующая форма диагностировалась у 29 пациентов. Поражение суставов выявлено у 37 пациентов. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании генетических особенностей псориаза и коморбидных состояний.

Контрольная группа ($n = 155$) была сформирована из условно-здоровых доноров того же возрастного интервала (средний возраст был равен $41,4 \pm 2,9$ года), с соответствующим соотношением мужчин и женщин (98 мужчин и 57 женщин).

Молекулярно-генетическое исследование

В качестве материала использована геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Выделение геномной ДНК производили методом фенол-хлороформной экстракции по стандартному протоколу. У всех участников исследования (опытная и контрольная группы) проводился забор крови из локтевой вены в пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА, Becton Dickinson Vacutainer, США). Далее кровь алиquotировали по 700 мкл в пробирки 1,5 мл типа «Эппендорф» (Axugen, США) с плотно закрывающимися крышками. Все образцы биологического материала маркировали соответствующим образом и хранили при -80°C до даты проведения исследования. Концентрацию выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop ND-2000C (Thermo, США). Выбор однонуклеотидных полиморфных сайтов для молекулярно-генетического типирования был обусловлен локализацией в генах по-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГЕНОВ

TABLE 1. CHARACTERIZATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE STUDIED GENES

Ген Gene	Название кодируемого белка Name encoded protein	Полиморфный вариант Polymorphic variant	Хромосомная позиция Chromosomal position	Частота минорного аллеля Frequency of the minor allele (MAF)*
IL1β	Interleukin-1 beta	rs16944	chr2:112837290	G = 0,490615
TNFα	Tumor necrosis factor	rs361525	chr6:31575324	A = 0,060903
IL10	Interleukin-10	rs1800896	chr1:206773552	C = 0,272165
IL8	Interleukin-8	rs2227306	chr4:73741338	T = 0,259385
IL6	Interleukin-6	rs1554606	chr7:22729088	T = 0,249401
CRP	C-reactive protein	rs 1205	chr1:159712443	T = 0,338259

Примечание. * – SNPedia [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs>; dbSNP [Электронный ресурс] // National Library of Medicine. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>.

Note. *, SNPedia [Electronic resource]. Available at: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs>; dbSNP [Electronic resource] // National Library of Medicine. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>.

лиморфных участков. Для однонуклеотидных замен (SNP) распространенность минорного аллеля полиморфного сайта в популяции, по данным НарМар, была не более 5%. По открытым научным данным для выбранных SNP оценивались предполагаемые или доказанные последствия на молекулярном уровне в детерминировании воспалительного ответа. Всего отобрано шесть полиморфных вариантов генов, представленных в таблице 1.

Генотипирование осуществляли с помощью метода ПЦР с использованием TaqMan зондов (Thermo Fisher Scientific, США) на детектирующем амплификаторе ViiATM 7 Real-Time PCR System (Life Technologies, США). Достоверность полученных данных оценивалась посредством повторного генотипирования 10% образцов из общей выборки. Воспроизводимость результатов составила 100.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи следующих программ: SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>) для проверки соответствия наблюдаемых частот генотипов равновесному распределению Харди–Вайнберга и для поиска ассоциаций однонуклеотидных вариантов с псориазом.

Анализ межгенных взаимодействий осуществляли при помощи метода сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) с использованием программного обеспечения MDR (<http://sourceforge.net/projects/mdr>). MDR – это непараметрический статистический метод обнаружения и характеристики нелинейных взаимодействий. Основная идея метода заключается в уменьшении размерности мультилокусной информации путем объединения мультилокусных генотипов в группы с высоким и низким риском, что позво-

ляет свести их к одномерной переменной. Для оценки способности классифицировать и прогнозировать состояние заболевания используется перекрестная валидация (CV) и пермутационное тестирование. Для CV данные разбиваются на k примерно одинаковых по размеру частей. Модели MDR разрабатываются для каждого из возможных $k - 1/k$ индивидуумов (обучающие наборы) и используются на каждом из оставшихся $1/k$ индивидуумов (тестирующие наборы) для прогнозирования состояния заболевания [16]. В результате MDR анализа выявляются наилучшие модели для $2n, 3n, 4n$ и т. д. сочетаний SNP, имеющие наибольший показатель согласованности (CVC) и наименьшую ошибку предсказания (наибольшую точность предсказания модели). Модель считается валидированной, если ее согласованность выше или равна $9/10$ [4].

MDR анализ был выполнен для всей основной группы в сравнении с контролем. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования был проведен анализ выборки на ее соответствие распределению Харди–Вайнберга. Данный анализ показал отсутствие значимых отклонений частот наблюдаемых генотипов от ожидаемых, рассчитанных по формуле $a^2 + 2ab + b^2 = 1$. Соответственно, дальнейшее сравнение частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов основной и контрольной групп было правомочно.

При помощи программы MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) была проведена оценка SNP*SNP взаимодействия полиморфных вариантов генов цитокинов и С-реактивного белка с псориазом в целом без разделения на группы. Ха-

рактир межгенных взаимодействий (синергизм, антагонизм и аддитивные взаимодействия) представлен на рисунках 1 и 2.

Из рисунка 1 видно, что детерминирование псориаза связано с двумя кластерами межгенных взаимодействий. Первый кластер связан с выраженным синергизмом двух полиморфных вариантов: это *IL6* (rs1554606) и *IL8* (rs2227306), т. е. сочетание любых генотипов этих полиморфизмов (гомозиготный дикий, гетерозиготный, гомозиготный мутантный) детерминируют формирование обыкновенного папулезно-бляшечного псориаза. Второй кластер был связан с умеренным синергизмом *CRP* (rs 1205) и *IL10* (rs1800896). В данном случае сочетание мажорных (диких) гомозиготных генотипов в большей степени влияют на манифестацию этой формы псориаза. В то же время эти два сочетания находятся достаточно далеко друг от друга, хотя и связаны между собой аддитивными взаимодействиями, т. е. гетерозиготы этих полиморфных вариантов генов не влияют на формирование псориаза, а гомозиготы как по дикому или мутантному типу оказывают доминирующее влияние на проявление фенотипа (развитие псориаза). В центре этой дендограммы находятся два полиморфных варианта гена это *IL1β* (rs16944) и *TNFα* (rs361525), которые между собой находятся в выраженном антагонизме, т. е. любое сочетание генотипов этих полиморфизмов является протективным в отношении развития псориаза. Умеренно синергичный кластер *CRP* (rs1205) с *IL10* (rs1800896) связан умеренным антагонизмом с выраженно антагонистическим кластером *IL1β* (rs16944) и *TNFα* (rs361525). Именно такие взаимодействия полиморфных вариантов геном детерминируют обыкновенный папулезно-бляшечный псориаз.

На рисунке 2 эти взаимодействия представлены в виде круговых (сетевых) взаимосвязей с оценкой их силы и направленности в % энтропии. В данном контексте % энтропии указывал на силу связи отдельных полиморфных вариантов генов с псориазом, а знак перед показателями обозначал предикторные или протекторные свойства полиморфизма или межгенной связи. Соответственно, из рисунка видно, что выраженными предикторными свойствами обладал полиморфный вариант гена *TNFα* (rs361525), для которого сила связи достигала 16,99% энтропии, а вторым по силе связи с псориазом был полиморфный вариант гена *IL1β* (rs16944) с величиной 6,40% энтропии. Сопоставимой с этим отдельным влиянием была синергичная межгенная связь *IL6* (rs1554606) и *IL8* (rs2227306) равная 5,47% энтропии. Протекторные характеристики антагонистической связи *IL1β* (rs16944) и *TNFα* (rs361525) были очень выраженными и равнялись 8,34% энтропии.

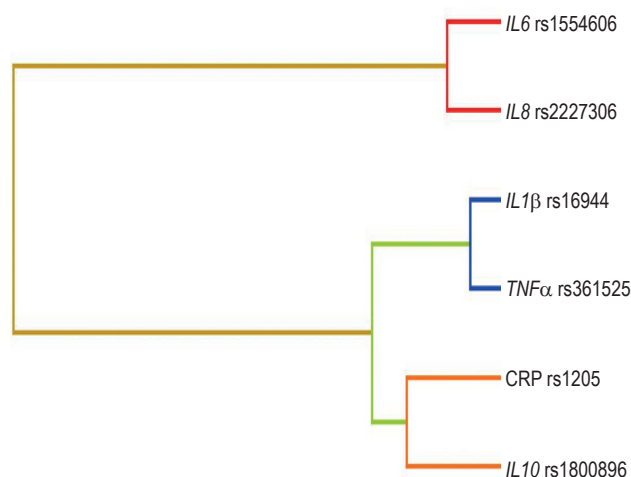


Рисунок 1. Дендограмма взаимодействий полиморфных локусов генов цитокинов и С-реактивного белка (CRP)

Примечание. Направленность взаимодействий между генами-кандидатами при формировании фенотипа обозначаются линиями разного цвета: красного – выраженный синергизм, оранжевого – умеренный синергизм, синего – выраженный антагонизм, зеленого – умеренный антагонизм, коричневого – аддитивное взаимодействие.

Figure 1. Dendrogram of interactions between polymorphic loci of cytokine and CRP genes

Note. The directionality of interactions between candidate genes during phenotype formation is indicated by lines of different colors: red, pronounced synergy; orange, moderate synergy; blue, pronounced antagonism; green, moderate antagonism; brown, additive interaction.

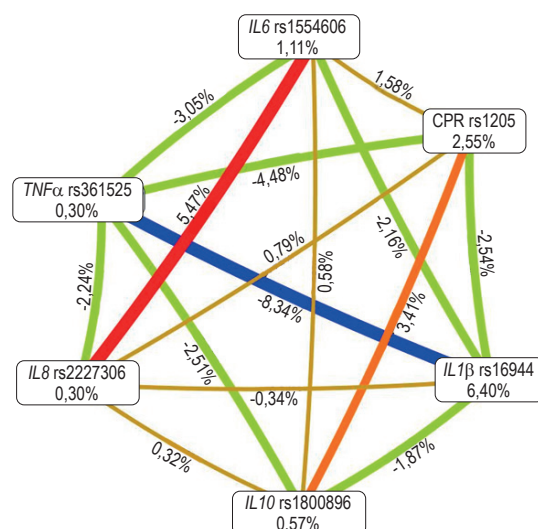


Рисунок 2. Граф взаимодействий полиморфных локусов генов цитокинов и С-реактивного белка (CRP)

Примечание. См. примечание к рисунку 1. Сила и направленность взаимодействий представлены в % энтропии.

Figure 2. Graph of interactions between polymorphic loci of cytokine and CRP genes

Note. As for Figure 1. The strength and directionality of interactions are presented in % entropy.

ТАБЛИЦА 2. ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, УЧАСТВУЮЩИХ В ДЕТЕРМИНИРОВАНИИ ПСОРИАЗА

TABLE 2. POLYMORPHIC VARIANTS OF CYTOKINE AND CRP GENES INVOLVED IN THE DETERMINATION OF PSORIASIS

Модель Model	Тренировочная сбалансированная точность Training balanced accuracy	Тестируемая сбалансированная точность Tested balanced accuracy	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Повторяемость результата Repeatability of the result	Точность модели Model accuracy
<i>TNFα_rs361525</i> , <i>IL1β_rs16944</i> , <i>CRP_rs1205</i> , <i>IL6_rs1554606</i> , <i>IL10_rs1800896</i> , <i>IL8_rs2227306</i>	0,88	0,68	0,8	0,97	10/10	0,97

В целом эта сеть межгенных взаимодействий укладывается в модель генной регуляторной сети детерминирования обыкновенного папулезно-бляшечного псориаза, эффективность которой представлена в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что модель обладает высокой тренировочной сбалансированной точностью, чувствительностью, специфичностью, повторяемостью и значимой точностью модели ($p = 0,03$).

Особенности детерминирования обыкновенного папулезно-бляшечного псориаза через взаимодействия изученных полиморфных вариантов генов представлено в обсуждении.

Обсуждение

В научных публикациях уделяется большое внимание вопросу о роли полиморфных вариантов генов, как факторов риска развития заболеваний, в том числе с позиции их взаимодействия.

В проведенном исследовании высокой силой (% энтропии) в детерминировании обыкновенного папулезно-бляшечного псориаза обладал полиморфный вариант гена *TNFα* (rs361525), что является не случайной находкой. Так, в большинстве исследований обсуждается связь полиморфных вариантов генов *TNFα*, с генетической предрасположенностью к псориазу, а также их влияние на различные аспекты течения болезни. М.М. Нагаг и соавт. изучали частоты генотипов и распределение аллелей гена *TNFα* -238 (rs361525) у пациентов и лиц контрольной группы. Ими установлено, что гетерозиготный генотип *TNFα* -238 G/A (rs 361525) достоверно чаще встречался у пациентов по сравнению с контролем [17]. Аксilar R. и соавт. установили связь гомозиготного минорного генотипа полиморфного варианта гена *TNFα* -238G>A (rs361525) с повышенной ча-

стотой развития псориаза. Также ими выявлено, что у больных псориазом частота встречаемости аллеля А и генотипа АА была выше, чем в контрольной группе, и псориаз был связан с генотипом АА (OR = 4,25; 95% CI = 1,37-13,1; $p = 0,008$) и аллелем А (OR = 1,55; 95% CI = 1,01-2,34; $p = 0,04$). У пациентов с семейным анамнезом псориаза наблюдалось увеличение частоты генотипа АА по сравнению с генотипами GG и GA (46,7%, 36,7% и 16,7%, $p = 0,003$ соответственно). Кроме того, больные псориазом с генотипом АА чаще выявлялись среди лиц моложе 30 лет и мужчин, чем с генотипами GG и GA, однако различия не были статистически значимыми [7]. Shen C. и соавт. в своем метаанализе обнаружили ассоциацию между полиморфизмом 238 G/A и риском развития псориаза в зависимости от этнической принадлежности [29]. Точный механизм этнического неравенства неясен, но изучение вариаций генетической базы, включая риск развития определенных заболеваний и социальных особенностей (различная культура, образ жизни) этнически разных популяций может иметь важное значение. Dapra V. с соавт. изучали ассоциации полиморфизмов *TNFα* (-238 [rs361525], -308 [rs1800629], -857 [rs1799724], -1031 [rs1799964]) с тяжестью, зудом, ранним началом заболевания или ответом на лекарственную терапию псориаза у кавказских итальянских пациентов. Ими установлена значимая ассоциация между вариантом -857(G) и индексом VAS-зуд ($p = 0,03$) и VAS-боль ($p = 0,006$), OR = 0,2 (0,04-0,98) и OR = 0,12 (0,02-0,59). Значимой ассоциации между генотипами или аллелями SNPs *TNFα* с другими клинико-патологическими параметрами или ответом на лечение препаратом этанерцептом (ингибитор фактора некроза опухоли) не наблюдалось [13].

В нашем исследовании вторым по силе ассоциации с обыкновенным папулезно-бляшечным

псориазом был полиморфный вариант гена *IL1β* (rs16944). Эта связь вполне укладывается в патогенез псориаза, как аутовоспалительного заболевания. В ряде исследований было показано, что мутантный аллель -511C/T (rs16944) гена *IL1β* влияет на развитие многих воспалительных заболеваний [1, 5, 23].

В научной литературе имеются весьма скудные сообщения об ассоциации полиморфизмов гена *IL1β* с псориазом. В частности имеются сообщения об ассоциации SNPs (rs16944) с псориазом у пациентов старше 50 лет [6, 11]. Н.Л. Hébert и соавт. установили, что два генетических варианта *IL1β*, rs16944 и rs2853550, ассоциированы с поздним началом псориаза, который возникает у пациентов старше 40 лет и является легким проявлением заболевания [19]. О.Б. Немчиновой и соавт. изучена роль полиморфизма -511C/T (rs16944) гена *IL1β* в развитии псориаза и экземы в популяции Западной Сибири. В своем исследовании авторам не удалось установить связь полиморфизма -511C/T (rs16944) гена *IL-1b* с развитием псориаза. Однако ими установлено, что носительство генотипа C/T повышает риск развития экземы у женщин [3].

В настоящем исследовании сам факт высокого процента энтропии *IL1β* (rs16944) говорит о том, что это полиморфизм, с одной стороны, оказывает влияние на формирование псориаза, а, с другой, межгенная связь между *IL1β* (rs16944) и *TNFα* (rs361525) является выраженной антагонистической (-8,34% энтропии) и протектирует формирование псориаза. Именно поэтому большинство исследователей не увидели значимых ассоциаций *IL1β* (rs16944) с псориазом.

В настоящем исследовании показан выраженный синергизм (5,47% энтропии) двух полиморфных вариантов: это *IL6* (rs1554606) и *IL8* (rs2227306), т. е., как уже говорилось выше, сочетание любых генотипов этих полиморфизмов (гомозиготный дикий, гетерозиготный, гомозиготный мутантный) детерминируют формирование обыкновенного папулезно-бляшечного псориаза. В то же время по отдельности *IL6* (rs1554606) проявлял силу ассоциации с псориазом равной 1,11% энтропии, а *IL8* (rs2227306) — всего 0,3% энтропии. В этом примере проявляется сила межгенных взаимодействий, связанная с патогенезом воспаления. Так, *IL6* является ведущей провоспалительной молекулой, а *IL8* — доминирующим провоспалительным хемокином [2]. В то же время в литературных источниках не было найдено исследований, посвященных взаимосвязям полиморфизмов *IL6* (rs1554606) и *IL8* (rs2227306) с псориазом, хотя роль самих молекул в патогенезе псориаза доказана [10, 24]. Однако известно, что псориаз имеет общие патофизиологические механизмы с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как псориатический артрит (ПсА),

ревматоидный артрит (РА), болезнь Крона (БК) и др. Было найдено несколько исследований о взаимосвязи полиморфизмов *IL6* (rs1554606) и *IL8* (rs2227306) с аутоиммунными заболеваниями. Установлена связь между полиморфизмом *IL6* (rs1554606) и риском развития ожирения в молодой популяции Саудовской Аравии [9]; установлены корреляции между полиморфизмами *IL8* (rs2227306 и rs4073) и предрасположенностью к первичному подагрическому артриту в китайской популяции [12]; выявлена связь между полиморфизмом гена *IL8* (rs2227306) и ревматоидным артритом [14]; между SNPs CXCL8 и сахарным диабетом 2-го типа и пародонтитом [30].

Проведенное нами исследование еще раз доказывает, что именно межгенные взаимодействия детерминируют формирование псориаза, а генетические полиморфные варианты по отдельности вносят менее существенный вклад в развитие этого заболевания.

В нашем исследовании умеренным синергизмом в детерминировании обыкновенного папулезно-бляшечного псориаза обладали два полиморфных варианта гена, это *CRP* (rs 1205) и *IL10* (rs1800896) с величиной 3,41% энтропии. По отдельности *CRP* (rs 1205) имел значимую силу ассоциации, равное 2,55% энтропии, для *IL10* (rs1800896) эта величина равнялась 0,57%. Эти данные также укладываются в общую картину патогенеза псориаза, как аутовоспалительного заболевания и, соответственно, С-реактивный белок, как гуморальный фактор врожденного системного иммунитета, является значимым в развитии и поддержании воспаления. В целом, градация изучаемых полиморфных вариантов генов по силе ассоциации с обыкновенным папулезно-бляшечным псориазом была следующей: *TNFα* (rs361525) — 16,99% энтропии, *IL1β* (rs16944) — 6,40% энтропии, *CRP* (rs1205) — 2,55% энтропии, *IL6* (rs1554606) — 1,11% энтропии, *IL10* (rs1800896) — 0,57% энтропии, *IL8* (rs2227306) — 0,30% энтропии.

Анализ литературных данных показал, что С-реактивный белок (*CRP*) является хорошим маркером воспаления. Полиморфизм *CRP* rs1205 связан с уровнем циркулирующего плазменного *CRP*. В отношении исследуемого фенотипа найдено лишь одно исследование, изучающее ассоциацию SNP rs1205 с предрасположенностью к псориазу. Это исследование А. Sudhesan, который с соавторами изучил ассоциацию генетического варианта rs1205 в гене *CRP* с предрасположенностью к заболеванию и уровнем белка у южноиндийских тамиллов, больных псориазом (группа участников 600 чел., включающая 300 больных псориазом и 300 здоровых людей). Авторами установлено, что генетическая вариация *CRP* rs1205 не была связана с риском развития псориаза в исследуемой южноиндийской тамильской

популяции. Однако уровень циркулирующего *hs-CRP* был значительно выше у пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$), и уровень белка был значительно связан с тяжестью заболевания, оцененной по индексу PASI [31].

Другой ген этого синергизма был *IL10* (rs1800896). *IL10*, благодаря своим противовоспалительным свойствам, находится в центре внимания исследователей. Установлено, что относительный дефицит *IL10* играет основную роль в иммунопатогенезе псориаза. Изучение экспрессии *IL10* позволит лучше понять его роль в патогенезе псориаза. Анализ роли *IL10* и полиморфизма его промоторного гена в патогенезе псориаза приводился лишь в нескольких исследованиях. Isac L. и Jiquan S. в своем обзоре рассмотрели полиморфизм промоторного гена *IL10* в различных популяциях. В ходе исследования было установлено, что среди трех изученных полиморфизмов, -1082 G/A (rs 1800896) является наиболее распространенным полиморфизмом, связанным с риском развития псориаза среди египетского, азиатского, индийского и европейского населения [21]. Karam R.A. и соавт. генотипировали 110 пациентов с бляшечным псориазом на *IL10* – 1082A > G (rs1800896). Полученные результаты показали увеличение частоты аллеля G у пациентов с псориазом для варианта *IL10*, что свидетельствует о его связи с заболеванием [22]. Ряд исследователей сообщают, что -1082 A/G не ассоциируется с риском развития псориаза в тайской и южноиндийской тамильской популяциях [20, 35]. Qiao J. и соавт., проведя метаанализ 13 исследований, также не выявили ассоциацию SNPs rs1800896, rs3021097 и rs1800872 *IL10* с риском развития псориаза у азиатов и европеоидов [27].

Galimova E. и соавт. изучили ген-генные взаимодействия с применением обобщенного многофакторного анализа с понижением размерности (GMDR). Ими установлено, что сочетание двух SNP – *IL10* (rs1554286) и *IL20* (rs1518108) – ассоциировано со снижением риска развития псориаза. Авторы делают вывод, что генетические варианты иммуномодулирующих генов *IL10* и *IL20* могут оказывать протективный эффект у европейцев из России [15].

Соответственно, представленное нами исследование согласуется с ранее проведенными исследованиями иммуногенетики псориаза, в частности о значимости ген-генных взаимодействий в детерминировании этой аутовоспалительной патологии.

Заключение

Проведенное исследование показало, что детерминирование обыкновенного папулезно-бляшечного псориаза связано как с отдельными полиморфными вариантами генов цитокинов и С-реактивного белка, так и с межгенными (ген-генными) взаимодействиями. Для отдельных полиморфных вариантов генов сила (% энтропии) ассоциации с обыкновенным папулезно-бляшечным псориазом была следующая: *TNFA* (rs361525) – 16,99% энтропии, *IL1β* (rs16944) – 6,40% энтропии, *CRP* (rs1205) – 2,55% энтропии, *IL6* (rs1554606) – 1,11% энтропии, *IL10* (rs1800896) – 0,57% энтропии, *IL8* (rs2227306) – 0,30% энтропии. Выявлено, что выраженным синергизмом обладали *IL6* (rs1554606) и *IL8* (rs2227306); умеренным синергизмом – *CRP* (rs1205) и *IL10* (rs1800896) и выраженным антагонизмом *IL1β* (rs16944) и *TNFA* (rs361525).

Список литературы / References

1. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., Колесник К.Н., Лыкова С.Г. Полиморфизм -511C/T гена *IL1B* и атопический дерматит // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2015. № 2. С. 35-38. [Maximova Yu.V., Svechnikova E.V., Maximov V.N., Kolesnik K.N., Lykova S.G. Polymorphism -511C/T gene *IL1B* and atopic dermatitis. *Immunopathologia, allergologia, infektologia* = *Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2015, no. 2, pp. 35-38. (In Russ.)]
2. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Мелашченко О.Б., Гончаров А.Г., Селедцова Г.В., Селедцов В.И. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 5. С. 529-536. [Menailo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A., Gasatova N.D., Melashchenko O.B., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. A role for interleukin-8 in direct regulation of T cell functional activity. *Meditsinskaya immunologiya* = *Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 5, pp. 529-536. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-529-536.
3. Немчанинова О.Б., Мальченко Е.Е., Максимов В.Н., Лыкова С.Г. Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма -511C/T (rs16944) гена *IL-1b* с псориазом и экземой // Медицинский альманах, 2018. № 4 (55). С. 178-180. [Nemchaninova O.B., Malchenko E.E., Maksimov V.N., Lykova S.G. Association of single nucleotide polymorphism -511C/T (rs16944) of *IL-1b* gene with psoriasis and eczema. *Meditsinskiy almanakh* = *Medicine Almanac*, 2018, Vol. 4, no 55, pp. 178-180. (In Russ.)]
4. Пономаренко И.В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, № 1. С. 4-21. [Ponomarenko I.V. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for

analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Nauchnye rezultaty biomeditsinskih issledovaniy = Research Results in Biomedicine*, 2019, Vol. 5, no. 1, pp. 4-21. (In Russ.)]

5. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И., Воевода М.И., Максимов В.Н. Полиморфизм промоторного региона гена IL-1 β у пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе // Медицинская иммунология, 2010. Т.12, № 3.С. 219-226. [Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Konenkov V.I., Voevoda M.I., Maksimov V.N. Polimorfizm promotornogo regiona gena IL-1 β u pacientov s ostrym infarktom miokarda v anamneze. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2010, Vol. 12, no. 3, pp. 219-226. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2010-3-219-226.

6. Acikbas I., Sanli B., Tepeli E., Ergin S., Aktan S., Bagci H. Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes (Apa I, Bsm I, Fok I, Taq I) in Turkish psoriasis patients. *Med. Sci. Monit.*, 2012, Vol. 18, no. 11, pp. CR661CR 666.

7. Akcilar R., Dizen Namdar N., Yükcü F., Arslan Utku S. TNF- α gene -238G>A polymorphism is associated with psoriasis patients. *J. Cosmet. Dermatol.*, 2022, Vol. 21, no. 6, pp. 2662-2667.

8. AlBosale A.H., Mashkina E.V. Association between TP53, MDM2 and NQO1 gene polymorphisms and viral load among women with human papillomavirus. *Vavilovskii Zhurnal Genet. Seleksii*, 2022, Vol. 26, no. 1, pp. 59-64.

9. Alharbi K.K., Syed R., Khan I.A. Association of interleukin-6 polymorphisms with obesity and metabolic alterations in young Saudi population. *Mol. Biol. Rep.*, 2014, Vol. 41, no. 3, pp. 1519-1523.

10. Arican O., Aral M., Sasmaz S., Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.*, 2005, Vol. 5, pp. 273-279.

11. Cramer C., Link E., Horster M., Koletzko S., Bauer C.P., Berdel D., von Berg A., Lehmann I., Herbarth O., Borte M., Schaaf B., Behrendt H., Chen C.M., Sausenthaler S., Illig T., Wichmann H.E., Heinrich J., Krämer U.; LISApus Study Group and the GINIplus Study Group. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: results from the 2 birth cohort studies LISApus and GINIplus. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 125, no. 6, pp. 1254-1260.e5.

12. Cui Y.X., Zhao H., Guo H.Q. Role of IL-8 rs4073 and rs2227306 polymorphisms in the development of primary gouty arthritis in a Chinese population. *Genet. Mol. Res.*, 2016, Vol. 15, no. 4, gmr15048511. doi: 10.4238/gmr15048511.

13. Daprà V., Ponti R., Lo Curcio G., Archetti M., Dini M., Gavatora M., Quagliano P., Fierro M.T., Bergallo M. Functional study of TNF- α as a promoter of polymorphisms in psoriasis. *Ital. J. Dermatol. Venerol.*, 2022, Vol. 157, no. 2, pp. 146-153.

14. Emonts M., Hazes M.J.M.W., Houwing-Duistermaat J.J., van der Gaast-de Jongh C.E., de Vogel L., Han H.K.H., Wouters J.M.G.W., Laman J.D., Dolhain R.J.E.M. Polymorphisms in genes controlling inflammation and tissue repair in rheumatoid arthritis: A case control study. *BMC Med. Genet.*, 2011, Vol. 12, 36. doi: 10.1186/1471-2350-12-36.

15. Galimova E., Rätsep R., Traks T., Kingo K., Escott-Price V., Kõks S. Interleukin-10 family cytokines pathway: genetic variants and psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2017, Vol. 176, no. 6, pp. 1577-1587.

16. Gola D., Mahachie John J.M., van Steen K., König I.R. A roadmap to multifactor dimensionality reduction methods. *Brief. Bioinform.*, 2016, Vol. 17, no. 2, pp. 293-308.

17. Hagag M.M., Ghazy M.M., Elhelbawy N.G. Tumor necrosis factor- α gene promoter -308 and -238 polymorphisms and its serum level in psoriasis. *Biochem. Biophysics Rep.*, 2021, Vol. 27, 101050. doi: 10.1016/j.bbrep.2021.101050.

18. Hahn L.W., Ritchie M.D., Moore J.H. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene-gene and gene-environment interactions. *Bioinformatics*, 2003, Vol. 19, no. 3, pp. 376-382.

19. Hébert H.L., Bowes J., Smith R.L., McHugh N.J., Barker J.N.W.N., Griffiths C.E.M., Barton A., Warren R.B. Polymorphisms in IL-1B distinguish between psoriasis of early and late onset. *J. Invest. Dermatol.*, 2014, Vol. 134, no. 5, pp. 1459-1462.

20. Indhumathi S., Rajappa M., Chandrashekar L., Hariharan Ananthanarayanan P., Thappa D. M., Negi V. S. T helper-2 cytokine/regulatory T-cell gene polymorphisms and their relation with risk of psoriasis in a South Indian Tamil cohort. *Hum. Immunol.*, 2017, Vol. 78, pp. 209-215.

21. Isac L., Jiquan S. Interleukin 10 promotor gene polymorphism in the pathogenesis of psoriasis. *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.*, 2019, Vol. 28, no. 3, pp. 119-123.

22. Karam R.A., Zidan H.E., Khater M.H. Polymorphisms in the TNF- α and IL-10 gene promoters and risk of psoriasis and correlation with disease severity. *Cytokine*, 2014, Vol. 66, no. 2, pp. 101-105.

23. Lin N., Lu H., Cheng X., Zhao Y., Wan Q., Luo Y., Miao Y., Bai X., Liu D., Wang C. Association between the interleukin-1B polymorphism at rs16944 T>C and diabetic retinopathy. *Int. J. Immunogenet.*, 2023, Vol. 50, no. 1, pp. 34-40.

24. Ogawa E., Sato Y., Minagawa A., Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J. Dermatol.*, 2018, Vol. 45, no. 3, pp. 264-272.

25. Park M., Jeong H.B., Lee J.H., Park T. Spatial rank-based multifactor dimensionality reduction to detect gene-gene interactions for multivariate phenotypes. *BMC Bioinformatics*, 2021, Vol. 22, no. 1, 480. doi: 10.1186/s12859-021-04395-y.

26. Puşcaş A.D., Morar I.I., Vesa Ş.C., Cătană A., Puşcaş C., Ilieş R.F., Orasan R.-I. Association between IL-17F, IL-17RA gene polymorphisms and response to biological drugs in psoriasis and beyond. *Genes*, 2023, Vol. 14, no. 5, 1123. doi: 10.3390/genes14051123.

27. Qiao J., Jia Q.-N., Jin H.-Z. Lack of association of the IL-1RN and IL-10 polymorphisms with risk of psoriasis: A meta-analysis. *Mol. Genet. Genomic Med.*, 2019, Vol. 7, no. 1, e00512. doi.org/10.1002/mgg3.512.
28. Sadafi S., Ebrahimi A., Sadeghi M., Emami Aleagha O. Association between tumor necrosis factor- α polymorphisms (rs361525, rs1800629, rs1799724, 1800630, and rs1799964) and risk of psoriasis in studies following Hardy-Weinberg equilibrium: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 2023, Vol. 9, no. 7, e17552. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17552.
29. Shen C., Wang H., Song Q., Zhang B., Liu X., Li J. Tumor Necrosis Factor- α 308 G/A polymorphism and psoriasis risk: a pooled analysis in different populations. *Medicine*, 2020, Vol. 99, no. 47, e22339. doi: 10.1097/MD.00000000000022339.
30. Silva B.R.D., Cirelli T., Nepomuceno R., Theodoro L.H., Orrico S.R.P., Cirelli J.A., Barros S.P., Scarel-Caminaga R.M. Functional haplotype in the Interleukin8 (CXCL8) gene is associated with type 2 Diabetes Mellitus and Periodontitis in Brazilian population. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2020, Vol. 14, no. 6, pp.1665-1672.
31. Sudhesan A., Rajappa M., Chandrashekar L., Ananthanarayanan P.H., Thappa D.M., Satheesh S., Chandrasekaran A., Devaraju P. Association of C-reactive protein (rs1205) gene polymorphism with susceptibility to psoriasis in south indian tamils. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2016, Vol. 10, no. 10, pp. GC01-GC04.
32. Suleman S., Chhabra G., Raza R., Hamid A., Qureshi J.A., Ahmad N. Association of CARD14 Single-Nucleotide Polymorphisms with Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, Vol. 23, no. 16, 9336. doi: 10.3390/ijms23169336.
33. Traks T., Keermann M., Prans E., Karelson M., Loite U., Kõks G., Silm H., Kõks S., Kingo K. Polymorphisms in IL36G gene are associated with plaque psoriasis. *BMC Med. Genet.*, 2019, Vol. 20, no. 1, 10. doi: 10.1186/s12881-018-0742-2.
34. Vičić M., Kaštelan M., Brajac I., Sotošek V., Massari L.P. Current concepts of psoriasis immunopathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 21, 11574. doi: 10.3390/ijms222111574.
35. Wongpiyabovorn J., Hirankarn N., Ruchusatsawat K., Yooyongsatit S., Asawanonda P., Poovorawan Y. Association of the interleukin-10 distal promoter (-2763A/C) polymorphism with late-onset psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2008, Vol. 23, no. 2, pp. 186-189.
36. Wu M., Dai C., Zeng F. Cellular mechanisms of psoriasis pathogenesis: a systemic review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2023, Vol. 16, pp. 2503-2515.
37. Wu X., Zhao Z. Associations between ERAP1 gene polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis of case-control studies. *Biomed Res. Int.*, 2021, Vol. 2021, 5515868. doi: 10.1155/2021/5515868.

Авторы:

Романова Е.Л. — аспирантка кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

Шабалдин А.В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

Белов Е.Г. — главный врач ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Кемерово, Россия

Стрига Л.В. — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Кемерово, Россия

Яковлева А.А. — инженер кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

Шеченко Е.А. — заведующая микологическим отделением № 1 ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Кемерово, Россия

Шабалдина Е.В. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово, Россия

Authors:

Romanova E.L., Postgraduate Student, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

Shabaldin A.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

Belov E.G., Chief Physician, Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Striga L.V., PhD (Medicine), Deputy Chief Physician for Medicine, Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Yakovleva A.A., Engineer, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

Shevchenko E.A., Head, Mycological Department No. 1, Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Shabaldina E.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Otorhinolaryngology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation