

УДК [575.113.1:616.5-002.365](574)

ПОЛИМОРФИЗМ RS8193036 ГЕНА ИЛ-17А В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ И ЕГО СВЯЗЬ С ПРОДУКЦИЕЙ ИЛ-17А У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

© 2016 г. ¹Н. Б. Бекенова, ²⁻⁵А. М. Гржибовский, ¹Л. А. Муковозова, ¹Е. М. Смаил, ¹А. З. Токаева¹Государственный медицинский университет, г. Семей, Казахстан; ²Национальный институт общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; ³Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия;⁴Международный казахско-турецкий университет, г. Туркестан, Казахстан; ⁵Северо-Восточный федеральный университет, г. Якутск, Россия

Целью данного исследования являлось изучение полиморфизма rs8193036 гена ИЛ-17А и его связи с содержанием ИЛ-17А в плазме крови у больных рожей и здоровых лиц в казахской популяции. Полиморфизм rs8193036 изучен у 95 больных и 383 лиц контрольной группы. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реал-тайм. Уровень ИЛ-17А определяли у 90 больных и 90 человек контрольной группы методом иммуноферментного анализа. Для статистической обработки использовались критерий χ^2 Пирсона и отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (ДИ), критерии Краскела – Уоллеса и Манна – Уитни с применением пакета программ Stata. Установлено, что у больных Т аллель гена ИЛ-17А встречается чаще (ОШ = 1,41; 95 % ДИ: 0,21–0,92), а аллель С и СС-генотип реже, чем у лиц контрольной группы (ОШ = 0,44; 95 % ДИ: 0,21–0,92 и ОШ = 0,71; 95 % ДИ: 0,51–0,99). Наиболее высокий уровень ИЛ-17А выявлен у носителей СС-генотипа по сравнению с СТ-генотипом ($p = 0,010$) среди больных рожей. Сравнение уровней ИЛ-17А в пределах одного генотипа у больных со здоровыми лицами выявило, что концентрация ИЛ-17А у больных рожей с СС и СТ-генотипом была выше ($p = 0,023$ и $p = 0,020$ соответственно). Полученные данные дают основание предполагать возможное участие полиморфизма rs8193036 гена ИЛ-17А в этиологии рожи.

Ключевые слова: рожа, полиморфизм, rs8193036, ИЛ-17А, казахская популяция

RS8193036 POLYMORPHISM OF IL-17A GENE IN A KAZAKH POPULATION AND ITS ASSOCIATION WITH PLASMA IL-17A AMONG ERYSIPELAS PATIENTS

¹N. B. Bekenova, ²⁻⁵A. M. Grjibovski, ¹L. A. Mukovozova, ¹E. V. Smail, ¹A. Z. Tokaeva¹Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan; ²Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; ³Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; ⁴International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;⁵North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

We studied associations between rs8193036 polymorphism of IL-17A gene (C737T) and plasma levels of IL-17A in patients with erysipelas and healthy subjects in a Kazakh population. The rs8193036 polymorphism was assessed in 95 patients with erysipelas and 383 control subjects. The IL-17A (rs8193036) polymorphism was studied by a real time polymerase chain reaction. Plasma levels of IL-17A were assessed in 90 patients with erysipelas and 90 healthy subjects by enzyme immunoassay. Categorical data were analyzed using Pearson's Chi tests and odds ratios (OR) with 95 % confidence intervals (CI). Continuous data were studied using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests with Bonferroni correction. We found that T allele occurred more frequently (OR = 1.41; 95 % CI: 0.21-0.92) while allele C (OR = 0.71; 95 % CI: 0.51-0.99) and genotype CC (OR = 0.44; 95% CI: 0.21-0.92) occurred less frequently in cases than in controls. In erysipelas patients with CC genotype the level of IL-17A was significantly higher ($p = 0.010$) compared to the carriers of CT genotype. Also, the levels of IL-17A in patients with erysipelas was higher than among controls in groups with both CC and CT genotypes ($p = 0.023$ and $p = 0.020$, respectively). These data suggest that the rs8193036 polymorphism of IL-17A gene may play a role in the etiology of erysipelas, but other factors are also involved.

Keywords: erysipelas, polymorphism, rs8193036, IL-17A, Kazakh population

Библиографическая ссылка:

Бекенова Н. Б., Гржибовский А. М., Муковозова Л. А., Смаил Е. М., Токаева А. З. Полиморфизм rs8193036 гена ИЛ-17А в казахской популяции и его связь с продукцией ИЛ-17А у больных рожей // Экология человека. 2016. № 4. С. 50–55.

Bekenova N. B., Grjibovski A. M., Mukovozova L. A., Smail E. V., Tokaeva 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, 4, pp. 50-55.

Рожа — вызываемое β -гемолитическим стрептококком группы А инфекционно-аллергическое заболевание, значительно снижающее качество жизни, имеющее социально-экономическую значимость и склонное к длительному рецидивирующему течению [13–14]. В прогнозировании клинического течения рожи не исключается участие генетических факторов, в частности полиморфизма генов некото-

рых цитокинов. В связи с этим поиск генетических маркеров восприимчивости и особенностей течения заболевания среди аллелей полиморфизмов генов цитокинов представляет существенный теоретический и практический интерес. Выявление генетических маркеров позволит не только значительно углубить существующие представления о патогенезе рожи, но и разработать наиболее эффективные методы опреде-

ления предрасположенности к развитию заболевания и прогнозированию его клинического течения.

Среди факторов, обуславливающих рецидивирующее течение рожи, особое значение придают дисбалансу между про- и противовоспалительными цитокинами [6]. Установлено, что при рецидивирующем течении рожи содержание провоспалительных цитокинов в высоких концентрациях наблюдается не только в остром периоде, но и в период реконвалесценции, что может являться прогностически неблагоприятным фактором [6].

Вероятность хронического рецидивирующего течения заболевания предположительно связывают с функциональным дисбалансом Т-хелперов 1 типа (Th-1) и Т-хелперов 2 типа (Th-2), проявляющимся преобладанием в остром периоде рожи активности Th-2, а в период реконвалесценции — Th-1 [5]. Известно, что новая субпопуляция Т-хелперов — Th-17 и Th-2 индуцируют разные биологические эффекты: дифференцировка Th-17 блокирует образование Th-2, а Th-2 продуцируют ИЛ-4, который тормозит процессы дифференцировки Th-17 [2]. Предполагается, что Th-17 во многом определяют иммунитет организма к возбудителям с внеклеточной локализацией.

Установлено, что кожа и слизистые оболочки являются преимущественными зонами миграции Th-17-клеток [2], цитокины которых (в частности, ИЛ-17А) стимулируют барьерные функции эпителия. Интерлейкин — 17 А (ИЛ-17А) продуцируется Т-хелперами 17 типа (Th-17) и играет ключевую роль в развитии местного воспалительного процесса [2], доминирующего в клинике рожи. В нашем предыдущем исследовании [1] выявлено, что у больных рожей отмечается гиперпродукция ИЛ-17А по сравнению с лицами контрольной группы.

Ген интерлейкина 17А (ИЛ-17А) локализован на 6 хромосоме: 6p12.2. Наиболее изученные два полиморфизма этого гена: rs2275913 и rs8193036 [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3605>]. В настоящее время предполагается связь полиморфизмов гена ИЛ-17А с предрасположенностью к ревматоидному артриту (rs2275913 [18]), раку желудка (rs2275913 [17]), язвенному колиту (rs2275913 [16]), бронхиальной астме (rs8193036 [21]) и некоторым другим аутоиммунным заболеваниям [16].

Полиморфизм генов цитокинов может оказывать влияние не только на предрасположенность к развитию заболевания, но и на интенсивность продукции самих цитокинов. Исследования, проведенные Костиной Е. М. и соавт. [8] у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой, показали, что уровень ИЛ-17А оказался наиболее высоким у носителей гетерозиготного GA генотипа полиморфизма гена ИЛ-17А rs2275913.

До настоящего времени исследований полиморфизма генов цитокинов, в том числе ИЛ-17А, и их связи с развитием или характером течения рожи в международной рецензируемой литературе не опубликовано. Кроме того, не изучалась распространенность

полиморфизмов гена ИЛ-17А в казахской популяции.

Целью нашего исследования является изучение полиморфизма (rs8193036) гена ИЛ-17А и его связи с содержанием ИЛ-17А в плазме крови у больных рожей и здоровых лиц в казахской популяции.

Методы

Дизайн исследования и выборка

В исследование типа «случай — контроль» [4] было включено 95 больных рожей (случаи) и 383 человека с исключенным диагнозом рожи (контроли). Отбор в группу случаев с диагностированной рожей производился сплошным образом из поступивших в инфекционную больницу г. Семей больных последовательно за период с 1 сентября 2013 года по 31 августа 2014-го. Дополнительно набор больных производился из выявленных случаев рожи в семейно-врачебных амбулаториях (№ 1, 2, 3, 9, 11, 16, 17) и поликлиниках (№ 4 смешанного типа, консультативно-диагностическая № 3, г. Семей, Казахстан) за тот же период. Контрольная группа была также сформирована из лиц, проходивших профилактические осмотры в вышеуказанных семейно-врачебных амбулаториях и поликлиниках, у которых диагноз рожи был исключен.

Критериями включения в группу случаев являлись: установленный диагноз рожи, возраст 18 лет и старше, казахская национальность, эритематозная и эритематозно-буллезные формы заболевания, проживание на территории г. Семей. Критериями исключения были генетические заболевания в анамнезе, онкологические заболевания, хронические вирусные гепатиты, бруцеллез, иммунодефицитные состояния в анамнезе, заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, печени, крови в терминальной стадии и гнойные осложнения рожи в виде абсцесса, флегмоны, некротического фасциита и другие заболевания, которые могут влиять на уровень цитокина ИЛ-17А.

Критериями включения для контрольной группы были: исключенный диагноз рожи и отсутствие заболевания в анамнезе, возраст 18 лет и старше, казахская национальность, проживание на территории г. Семей. Критерии исключения были аналогичны таковым в группе случаев.

Сбор данных

У всех участников исследования было проведено генотипирование по полиморфизму гена ИЛ-17А rs8193036. Геномная ДНК выделялась из крови при помощи наборов QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Germany) в соответствии с инструкцией изготовителя. Концентрации ДНК были измерены при помощи Nanophotometer P330 (Implen). Генотипирование ДНК проводилось на амплификаторе CFX96™ Real-Time PCR (Bio-Rad). Программа амплификации включала предварительную денатурацию при 94 °С в течение 3 минут, далее 50 циклов 94 °С в течение 10 секунд и 58 °С в течение 50 секунд. Исследование проводилось на базе Республиканского государственного предприятия «Национальный центр биотехнологий», г. Астана.

У 90 больных рожей из 95 больных, у которых было проведено генотипирование, были определены уровни ИЛ-17А. У 5 пациентов из 95 в связи с отказом уровень ИЛ-17А не определялся. Из 383 лиц, вошедших в контрольную группу, для определения уровня ИЛ-17А отбирали случайным образом до достижения равного количества участников (90 человек).

Уровень ИЛ-17А определялся методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем Вектор-Бест (Новосибирск, Россия) [8] на базе Объединенной учебно-научной лаборатории Государственного медицинского университета (ГМУ) г. Семей. У больных рожей производился забор крови в объеме 5 мл в пробирки с ЭДТА (этилендиамин-тетраацетат).

Статистическая обработка данных

Сравнение частот встречаемости генотипов между группой случаев и группой контролей проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона и отношений шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (ДИ) [4]. Соотношение частот генотипов и аллельных вариантов генов проверялось на соответствие закону Харди – Вайнберга. Статистические расчеты проводились на калькуляторе для генетических расчетов по программе Ген Эксперт (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

Содержание ИЛ-17А в плазме крови описывалось с помощью медиан и квартилей (Me, Q1 и Q3 соответственно). Учитывая, что распределение ИЛ-17А в плазме отличалось от нормального, для межгрупповых сравнений применяли непараметрические критерии [3, 9]. С помощью критерия Краскела – Уоллеса [11] определяли межгрупповые различия в уровне цитокина ИЛ-17А среди трех генотипов (СС, СТ, ТТ). Затем, при наличии статистически значимых различий в предыдущем анализе, проводили три попарные сравнения групп (СС vs. СТ, СС vs. ТТ, СТ vs. ТТ) с помощью критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони при критическом уровне значимости 0,017 [12]. Аналогичные сравнения производились и в группе здоровых лиц. Далее мы сравнивали уровень ИЛ-17А в пределах одного генотипа у больных рожей и здоровых лиц. Эти сравнения групп осуществляли с помощью критерия Манна – Уитни, а различия считали значимыми при $p < 0,05$. Данные обрабатывали с использованием пакета STATA 13 (Stata Corp. TX, USA) [10]. Величину эффекта для сравнений, проводимых с помощью критерия Манна – Уитни, рассчитывали по формуле: $r = Z / \sqrt{N}$.

Протокол исследования был разработан и утвержден на заседании этического комитета ГМУ г. Семей (протокол № 2 от 13.11.2013 г.). Все участники исследования были информированы о цели и методах исследования и дали письменное согласие на участие.

Результаты

Средний возраст больных, генотипированных по полиморфизму гена ИЛ-17А rs8193036 ($n = 95$) составил 46,3 (95 % ДИ: 43,6–49,0) года. Средний возраст лиц контрольной группы ($n = 383$) составил

42,5 (95 % ДИ: 41,2–43,8) года. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($p = 0,55$ для контрольной группы и $p = 0,12$ для группы случаев).

Средний возраст случаев, которым определялся уровень ИЛ-17А ($n = 90$), был 47,1 (95 % ДИ 44,2–49,9) года, в то время как в группе контролей средний возраст был 45,3 (95 % ДИ 42,6–47,9) года. Статистически значимых различий в возрасте между группой случаев и группой контролей выявлено не было.

У больных рожей шансы наличия дикого аллеля (референсный аллель) и генотипа СС были ниже по сравнению с контрольной группой. В же время шансы обнаружения полиморфного Т аллеля в группе больных был выше в 1,4 раза. Шансы обнаружения СТ и ТТ-генотипов в группе случаев по сравнению с группой контролей статистически не различались (табл. 1).

Таблица 1
Связь полиморфизма гена ИЛ-17А rs8193036 с заболеванием рожей

rs 8193036	Больные рожей (n=95)	Здоровые лица (n=383)	χ^2	P	ОШ (95 % ДИ)
Аллели					
С	36,3%	44,5 %	4.18	0.04	0,71 (0,51–0,99)
Т	63,7%	55,5%			1,41 (1,01–1,95)
Генотипы					
СС	9,5%	19,1%	4.40	0,04	0,44 (0,21–0,92)
СТ	53,7%	50,9%			1,12 (0,71–1,75)
ТТ	36,8%	30,0%			1,36 (0,85–2,18)

Примечание. χ^2 – значение Хи-квадрат Пирсона, p – достигнутый уровень значимости, ОШ – отношение шансов.

У носителей СС-генотипа по сравнению с носителями СТ-генотипа уровень ИЛ-17А был значимо выше ($p = 0,010$. Величина эффекта ($r = 0,86$) свидетельствует не только о наличии значимой связи, но и о том, что около 86 % вариабельности уровня ИЛ-17А может быть обусловлено генотипом (СС vs. СТ). При сравнении уровней ИЛ-17А у больных-носителей СТ-генотипа и больных-носителей ТТ-генотипа, а также у больных с СС и ТТ-генотипами статистически значимых различий не выявлено (табл. 2).

Таблица 2
Связь полиморфизма rs8193036 гена ИЛ-17А с его уровнем у больных рожей

Больные рожей (n=90)	Уровень ИЛ-17А			Значимость различий по содержанию ИЛ-17А между генотипами				
Количество больных с генотипом (n)	Me	Q ₁	Q ₃			p ₁	p ₂	r
СС	9	7,780	4,714	9,450	СС/СТ	0,032	0,010	0,86
СТ	48	4,477	2,860	6,535	СТ/ТТ		0,374	0,13
ТТ	33	5.000	2.938	7.780	СС/ТТ		0.042	0.35

Примечание. p_1 – достигнутый уровень значимости различий по содержанию ИЛ-17А среди трех генотипов, p_2 – достигнутый уровень значимости различий по содержанию ИЛ-17А при попарных сравнениях.

Сравнение содержания уровней ИЛ-17А у носи-

телей различных генотипов проводилось у 90 лиц из 383, генотипированных по полиморфизму rs8193036. Уровни ИЛ-17А в плазме крови у носителей разных генотипов среди здоровых лиц значимо не отличались. Расчет величины эффекта показал, что отсутствие статистически значимых различий вызван скорее слабой связью, нежели недостаточной статистической мощностью (табл. 3).

Таблица 3

Связь полиморфизма rs8193036 гена ИЛ-17А с его уровнем у лиц контрольной группы

Здоровые лица (n = 90)		Уровень ИЛ-17А			Значимость различий по содержанию ИЛ-17А между генотипами			
Количество здоровых лиц с генотипом (n)		Me	Q ₁	Q ₃		p ₁	p ₂	г
CC	12	2,969	1,618	6,903	CC/CT	0,291	0,631	0,06
CT	47	3,330	0,600	6,544	CT/TT		0,118	0,17
TT	31	5,551	1,800	7,426	CC/TT		0,524	0,09

Примечание. p₁ — достигнутый уровень значимости различий по содержанию ИЛ-17А среди трех генотипов, p₂ — достигнутый уровень значимости различий по содержанию ИЛ-17А при попарных сравнениях, г- величина эффекта для критерия Манна—Уитни, оценивающая силу связи между уровнем ИЛ-17 А и генотипами.

При сравнении уровней ИЛ-17А в пределах одного генотипа установлены статистически значимые различия по уровню ИЛ-17А у случаев и у лиц контрольной группы с генотипами СС и СТ. У больных рожей уровень ИЛ-17А был выше по сравнению с контрольной группой как у носителей СС-генотипа, так и у носителей СТ-генотипа, что говорит о наличии и других механизмов в продукции ИЛ-17А (табл. 4).

Таблица 4

Сравнение уровней ИЛ-17А у больных и здоровых лиц в зависимости от генотипов

rs8193036	Количество больных и здоровых лиц с генотипом	Me	Q ₁	Q ₃	p	г
СС	Случаи	9	7,780	4,714	0,023	0,50
	Контроли	12	2,969	1,618		
СТ	Случаи	48	4,477	2,860	0,020	0,24
	Контроли	47	3,330	0,600		
ТТ	Случаи	33	5,000	2,938	0,428	0,10
	Контроли	31	5,551	1,800		

Обсуждение результатов

В результате нашего исследования было выявлено, что аллель С полиморфизма rs8193036 гена ИЛ-17А встречается у случаев реже, чем у контролей. Аллель Т встречается у случаев чаще, чем у контролей. Также наши результаты предполагают, что имеется связь СС-генотипа rs8193036 у больных рожей с уровнем продукции ИЛ-17А. Связи полиморфизма rs8193036 гена ИЛ-17А с его уровнем у здоровых лиц установлено не было.

Учитывая, что наше исследование является первой попыткой оценить связь генетических полиморфизмов гена ИЛ-17А и рожи, которая является одним из редкоизучаемых заболеваний, результаты должны интерпретироваться с учетом потенциальных недостатков, связанных с дизайном исследования. В исследованиях типа «случай — контроль» существенную роль могут играть систематические ошибки [4]. Во-первых, отбор группы случаев и контрольной группы проводился в пределах г. Семей. Поэтому мы не можем экстраполировать наши результаты на всю казахстанскую популяцию. Во-вторых, из-за «ошибок памяти», некоторые лица контрольной группы могли не вспомнить о перенесенной ранее (в детском возрасте) роже. Однако в таком случае связь между зависимой и независимой переменной в нашем исследовании может быть занижена, а значит, выявленные значимые связи могут потенциально быть и более выраженными. В третьих, в данном исследовании не учитывалось воздействие других факторов риска, то есть не учитывался эффект потенциальных конфаундеров. В нашем исследовании мы не учитывали экологические и другие факторы, которые тоже могут иметь связь с заболеванием. Однако их связь с изучаемыми генотипами маловероятна, поэтому конфаундинг-эффект можно считать незначительным. Также к недостаткам нашего исследования можно отнести малый объем выборки, который позволяет выявить только относительно сильные связи. Но даже этот объем выборки позволил нам выявить статистически значимые различия.

Научная новизна исследования заключается в том, что нами впервые определен полиморфизм rs8193036 гена ИЛ-17А в казахской популяции. По данным базы SNP http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=8193036, частота встречаемости дикого аллеля С полиморфизма rs8193036 среди здоровой популяции азиатов составляет 48,6 %, а аллеля Т — 51,4 %. В нашем исследовании также выявлено, что аллель Т встречается у казахов (по данным контрольной группы) чаще по сравнению с аллелем С — 44,5 и 55,5 % соответственно.

Stappers М и соавт. [20] считают, что полиморфизм rs8193036 гена ИЛ-17А и полиморфизмы генов других цитокинов могут влиять на предрасположенность к заболеваниям кожи инфекционного генеза, в том числе вызванных β-гемолитическим стрептококком. Исследования, проведенные на Тайване [22], показали, что СС-генотип полиморфизма rs8193036 увеличивает восприимчивость к бронхиальной астме. Однако наши результаты показали, что СС-генотип реже встречается у больных рожей, чем у контрольной группы. Предположительно, он может быть фактором резистентности к заболеванию рожей. Возможно, данные различия были обусловлены этническими особенностями, а также различным генезом заболеваний.

Известно, что одноточечные мутации (SNP-замены), в частности аллели и генотипы полимор-

физмов генов цитокинов, могут влиять на скорость транскрипции генов и приводить к повышению или снижению активности синтезируемого белка [9]. Наши результаты не противоречат результатам исследований зарубежных авторов, которые предполагают [21], что С аллель полиморфизма rs8193036 гена *ИЛ-17А* может повышать экспрессию ИЛ-17А за счет выработки ДНК-связывающего домена для транскрипционного фактора GATA 3. В нашем исследовании обнаружено, что полиморфизм rs8193036 гена *ИЛ-17А*, в частности СС генотип, может быть связан с гиперпродукцией ИЛ-17А. Han R. и соавт. [16] предполагают, что аллель Т полиморфизма rs8193036 в 5'кодировочной области ассоциирован со снижением транскрипционной активности гена *ИЛ-17А*. Низкая транскрипционная активность, в свою очередь, может быть причиной замедленного синтеза белка, в данном случае ИЛ-17А.

По результатам данного исследования можем предположить, что носители разных генотипов среди больных рожей и здоровых лиц могут иметь разные концентрации ИЛ-17А. У больных с СС-генотипом наблюдались более высокие концентрации ИЛ-17А по сравнению с лицами контрольной группы.

В результате нашего исследования мы определили, что Т аллель чаще встречается у больных рожей, что может являться возможным генетическим критерием предрасположенности к развитию рожи, а С аллель и СС-генотип, которые встречались реже у случаев, чем у лиц контрольной группы, могут быть факторами резистентности. Также выявлена связь генотипов (СС, СТ) с иммунологическими показателями крови, в частности цитокинами (ИЛ-17А), которые играют немаловажную роль в развитии заболевания.

Полученные результаты дают основание предположить, что rs8193036 полиморфизм гена *ИЛ-17А* может быть связан с заболеванием рожей и с уровнем ИЛ-17А. Полученные результаты должны быть реплицированы в ходе дальнейших исследований для уточнения роли полиморфизмов гена *ИЛ-17А* в этиологии рожи.

Список литературы

1. Бекенова Н. Б., Гржибовский А. М., Муковозова Л. А. Содержание цитокинов в плазме крови у больных рожей // Наука и здравоохранение. 2015. № 6. С. 55–66.
2. Белозоров А. П. Т-хелперы-17 — новая субпопуляция эффекторных хелперных CD4+ лимфоцитов // Лабораторная диагностика. 2011. № 1. С. 57–64.
3. Гржибовский А. М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез // Экология человека. 2008. № 11. С. 48–57.
4. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015. № 4. С. 5–17.
5. Емельянов А. С., Емельянова А. Н., Витковский Ю. А. Частота аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов IL-2 и IL-10 у больных гриппом А/Н1N1 // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2015. № 1. С. 79–82.
6. Жаров М. А., Горницина М. И. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных рожей // Современные наукоемкие технологии. 2006. № 2. С. 89–90.
7. Костина Е. М., Молотиллов Б. А., Баранова Н. И., Левашова О. А. Особенности полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17 А и ФНО-α у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами инфекционно-зависимой бронхиальной астмы // Аллергология и иммунология. 2013. Т. 14, № 1. С. 5–9.
8. Обухов А. В., Обухов А. А. Обзор Новосибирского рынка медицинских лабораторно-диагностических тест-систем // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 3. С. 164–167.
9. Субботина А. В., Гржибовский А. М. Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных // Экология человека. 2014. № 2. С. 51–57.
10. Унгурану Т. Н., Гржибовский А. М. Программное обеспечение для статистической обработки данных STATA: введение // Экология человека. 2014. № 1. С. 60–63.
11. Унгурану Т. Н., Гржибовский А. М. Сравнение трех и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела — Уоллиса в программе STATA // Экология человека. 2014. № 6. С. 55–58.
12. Харьковская О. А., Гржибовский А. М. Сравнение двух несвязанных выборок с использованием пакета программ STATA: непараметрические критерии // Экология человека. 2014. № 4. С. 60–64.
13. Черкасов В. Л., Рожа Л. : Медицина, 1986. С. 198.
14. Inghammar M., Rasmussen M., Linder A. Recurrent erysipelas - risk factors and clinical presentation // BMC Infectious Diseases. 2014. Vol. 14 (1). P. 1–6.
15. Han R., Ji X., Wu B., Wang T., Han L., Yang J., Zhu B., Ni Ch. Polymorphisms in interleukin 17A gene and coal workers' pneumoconiosis risk in a Chinese population // BMC pulmonary medicine. 2015. Vol. 15 (1). P. 1–8.
16. Hayashi R., Tahara T., Shiroeda H., Saito T., Nakamura N., Tsutsumi M., Shibata T., Arisawa T. Influence of IL17A polymorphisms (rs2275913 and rs3748067) on the susceptibility to ulcerative colitis // Clinical and experimental medicine. 2013. Vol. 13 (4). P. 239–244.
17. Long Z., Yu H., Wang Y., Liu D., Chen Y., Zhao Y., and Bai L. Association of IL-17 polymorphisms with gastric cancer risk in Asian populations // World journal of gastroenterology. 2015. Vol. 21 (18). P. 5707–5718.
18. Nakada T., Russell J., Boyd J., and Walley K. Association analysis of the interleukin 17A gene in Caucasian rheumatoid arthritis patients from Norway and New Zealand // Rheumatology. 2009. Vol. 48 (4). P. 367–370.
19. Stappers M., Thys Y., Oosting M., Plantinga T., Ioana M., Reimnitz P., Mouton J., Netea M., Joosten L. Polymorphisms in cytokine genes IL6, TNF, IL10, IL17A and IFNG influence susceptibility to complicated skin and skin structure infections // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2014. Vol. 33 (12). P. 2267–2274.
20. Vargas-Alarcón G., Angeles-Martinez J., Villarreal-Molina T., Alvarez-Leon E., Posadas-Sanchez R., Cardoso-Saldana G., Ramirez-Bello J., Peres-Hernandes N., Juarez-Rojas J., Rodriguez Perez J., Fragoso JM., Posadas-Romero C. Interleukin-17A Gene Haplotypes Are Associated with Risk of Premature Coronary Artery Disease in Mexican Patients from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study // PloS one. 2015. Vol. 10 (1). P. 1–9.
21. Wang J., Shyur S., Wang W., Liou Y., Lin C., Wu Y.,

Wu L. The polymorphisms of interleukin 17A (IL17A) gene and its association with pediatric asthma in Taiwanese population // *Allergy*. 2009. Vol. 64 (7). P. 1056–1060.

References

1. Bekenova N. B., Grjibovski A. M., Mukovozova L. A. Plasma cytokines in erysipelas. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 55-66. [in Russian]
2. Bilozorov A. P. T-helper17 - new subpopulation of effector helper CD4+ lymphocytes. *Laboratorna diagnostika* [Laboratory diagnostics]. 2011, 1, pp. 57-64. [in Russian]
3. Grjibovski A. M. Choosing a statistical test for hypothesis testing. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008, 11, pp. 48-57. [in Russian]
4. Grjibovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Case-control studies in health sciences. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 4, pp. 5-17. [in Russian]
5. Emel'yanov A. C., Emel'yanova A. N., Vitkovskiy 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. *ENI Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik* [Zabaikal medical herald]. 2015, 1, pp. 79-82. [in Russian]
6. Zharov M. A., Gornitsina M. I. The content of proinflammatory cytokines in the serum of patients with erysipelas. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* [Modern high technologies]. 2006, 2, pp. 89-90. [in Russian]
7. Kostina E. M., Molotilov B. A., Baranova N. I., Levashova O. A. Features of genes polymorphism of cytokine IL-4, IL-10, IL-17 A and TNF- α in patients with different clinical and pathogenic variants of an infectious-dependent asthma. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and immunology]. 2013, 1 (14), pp. 5-9. [in Russian]
8. Obukhov A. V., Obukhov A. A. Overview of the Novosibirsk market of medical diagnostic test systems. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of new medical technologies]. 2013, 3, pp. 164-167. [in Russian]
9. Subbotina A. V., Grjibovski A. M. Descriptive statistics and normality testing for quantitative data. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 2, pp. 51-57. [in Russian]
10. Unguryanu T. N., Grjibovski A. M. Introduction to STATA software for statistical data analysis. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 1, pp. 60-63. [in Russian]
11. Unguryanu T. N., Grjibovski A. M. Analysis of three independent groups using non-parametric Kruskal-Wallis test in STATA Software. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 6, pp. 55-58. [in Russian]
12. Khar'kova O. A., Grjibovski A. M. Analysis of two independent samples using STATA software: non-parametric criteria. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 4, pp. 60-64. [in Russian]
13. Cherkasov V. L. *Rozha* [Erysipelas]. Leningrad, Meditsine Publ., 1986, 198 p.
14. Inghammar M., Rasmussen M., Linder A. Recurrent erysipelas - risk factors and clinical presentation. *BMC Infectious Diseases*. 2014, 1, pp. 1-6.
15. Han R., Ji X., Wu B., Wang T., Han L., Yang J., Zhu B., Ni Ch. Polymorphisms in interleukin 17A gene and coal workers' pneumoconiosis risk in a Chinese population. *BMC pulmonary medicine*. 2015, 15 (1), pp. 1-8.
16. Hayashi R., Tahara T., Shiroeda H., Saito T., Nakamura N., Tsutsumi M., Shibata T., Arisava T. Influence of IL17A polymorphisms (rs2275913 and rs3748067) on the susceptibility to ulcerative colitis. *Clinical and experimental medicine*. 2013, 13 (4), pp. 239-244.
17. Long Z, Yu H, Wang Y, Liu D, Chen Y, Zhao Y, and Bai L. Association of IL-17 polymorphisms with gastric cancer risk in Asian populations. *World journal of gastroenterology*. 2015, 21 (18), pp. 5707-5718.
18. Nakada T, Russell J, Boyd J, and Walley K. Association analysis of the interleukin 17A gene in Caucasian rheumatoid arthritis patients from Norway and New Zealand. *Rheumatology*. 2009, 48 (4), pp. 367-370.
19. Stappers M., Thys Y., Oosting M., Plantinga T., Ioana M., Reimnitz P., Mouton J., Netea M., Joosten L. Polymorphisms in cytokine genes IL6, TNF, IL10, IL17A and IFNG influence susceptibility to complicated skin and skin structure infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014, 33 (12). pp 2267-2274.
20. Vargas-Alarcón G., Angeles-Martinez J., Villarreal-Molina T., Alvarez-Leon E., Posadas-Sanches R., Cardoso-Saldana G., Ramirez-Bello J., Peres-Hernandes N., Juarez-Rojas J., Rodriguez Perez J., Fragoso JM., Posadas-Romero C. Interleukin-17A Gene Haplotypes Are Associated with Risk of Premature Coronary Artery Disease in Mexican Patients from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study. *PloS one*. 2015, 10 (1), pp. 1-9.
21. Wang J., Shyur S., Wang W., Liou Y., Lin C., Wu Y., Wu L. The polymorphisms of interleukin 17A (IL17A) gene and its association with pediatric asthma in Taiwanese population. *Allergy*. 2009, 64 (7), pp. 1056-1060.

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович — доктор медицины, старший советник Национального института общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; руководитель отдела международных программ и инновационного развития ЦНИЛ СГМУ, г. Архангельск, Россия; профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Северо-Восточного федерального университета, г. Якутск, Россия; профессор, почетный доктор Международного казахско-турецкого университета, г. Туркестан, Казахстан; почетный профессор ГМУ г. Семей, Казахстан

Адрес: INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

Тел.: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан)

E-mail: Andrej.Grijibovski@gmail.com