

Получена: 26 июля 2016 / Принята: 18 августа 2016 / Опубликовано online: 31 августа 2016

УДК 574.174.015.3-616.9-616-002.365

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ИЛ1В (rs1143627), ИЛ10 (rs1800896), ИЛ17А (rs 2275913, rs8193036) С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, В ТОМ ЧИСЛЕ И РОЖЕЙ

Назира Б. Бекенова¹, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>

Андрей М. Гржибовский²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Лидия А. Муковозова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9732-3102>

¹ Государственный Медицинский Университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

² Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия;

³ Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

⁴ Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан;

⁵ Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия.

Резюме

Исследование полиморфизмов генов, контролирующих активность цитокинов, является одной из важных задач в выяснении патогенетических звеньев течения заболеваний, принимающих участие не только в развитии заболевания, но и позволяющих прогнозировать предрасположенность к заболеванию, а также персонализировать терапию и профилактику заболеваний.

На сегодняшний день, несмотря на то, что в литературе имеется значительное количество исследований, в которых выявлены ассоциации между полиморфизмами генов цитокинов и предрасположенностью к некоторым инфекционным заболеваниям, мнения авторов о маркерах предрасположенности или резистентности к инфекциям в зависимости от генеза (вирусной или бактериальной инфекции) остаются противоречивыми.

Целью данного систематического обзора является анализ данных исследований по полиморфизмам генов цитокинов (rs1143627, rs1800896, rs8193036, rs 2275913) при инфекционных заболеваниях, в том числе при роже, для определения маркеров предрасположенности к инфекционным заболеваниям, в частности, к роже.

Материалы и методы. В исследование были включены полнотекстовые публикации на английском и русском языках за последние 10 лет, в которых изучены генетические маркеры к инфекционным заболеваниям на основе полиморфизма генов цитокинов (rs1143627, rs1800896, rs8193036, rs 2275913).

Результаты. В результате поиска было идентифицировано 786 источников в базах данных PubMed, Scopus, e-Library. После проведения скрининга было отобрано и включено в исследование 18 полнотекстовых статей.

Выводы. Полиморфизм гена ИЛ10 (rs1800896) играет важную роль при хроническом вирусном гепатите С. В частности, GG генотип связан с предрасположенностью к заболеванию. Аллель Т и ТТ генотип полиморфизма rs1143627 гена ИЛ1В являются неблагоприятными факторами предрасположенности, развития, течения инфекционных заболеваний, независимо от генеза (вирусной или бактериальной этиологии).

Ключевые слова: инфекции, рожа, полиморфизм, предрасположенность, генотип.

Abstract

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS OF GENES OF IL1B (RS1143627), IL10 (RS1800896), IL17A (RS 2275913, RS8193036) WITH INFECTIOUS DISEASES INCLUDING ERYSIPELAS**Nazira B. Bekenova**¹, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>**Andrej M. Grjibovski**²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>**Lidiya A. Mukovozova**¹, <http://orcid.org/0000-0001-9732-3102>¹ Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan;² Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;³ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;⁴ International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;⁵ North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia.

The investigate of polymorphism of cytokine genes is an important in pathogenesis of many diseases and in identifying susceptibility to them. Knowledge of their role in the pathogenesis of many diseases, particularly infectious diseases are permits, on the one hand, to predict risk of disease or severity of its flow, on the other - to pick up individually specific therapy for a particular patient.

Despite the fact that to date, in the literature there are a significant number of studies that found an association between polymorphisms of cytokine genes and susceptibility to infectious diseases, the opinions of the authors about of markers of predisposition or resistance to infections, depending on the origin (viral or bacterial infection) are inconsistent.

The aim of this systematic review are analysis of publications on the association of polymorphisms of cytokine genes (rs1143627, rs1800896 rs8193036, rs 2275913) with infectious diseases, including erysipelas for identify the markers of susceptibility to infectious diseases.

Materials and methods. The study included full-text publications in English and Russian languages over the past 10 years, which was investigated genetic markers to infectious diseases on the basis of cytokine gene polymorphisms (rs1143627, rs8193036, rs 2275913, rs1800896).

Results. As a result, the search has been identified 786 sources in databases Pubmed, Scopus, e - Library. After the screening were selected and included in the study 18 full-text articles.

Conclusions. Polymorphism of IL10 gene (rs1800896) plays key role at chronic viral hepatitis C. Practicullar, GG genotype was associated with susceptibility to chronic viral hepatitis C. Allele T and TT genotype of polymorphism rs1143627 of IL1B gene are poor factors of susceptibility, development and current of infectious diseases, independent of genesis (viral or bacterial etiology).

Key words: infections, erysipelas, polymorphism, susceptibility, genotype.

Түйіндеме

ИЛ1В (RS1143627), ИЛ10 (RS1800896), ИЛ17А (RS 2275913, RS8193036) ГЕНДЕР ПОЛИМОРФИЗМДЕРІНІҢ ЖҰҚПАЛЫ АУРУЛАРМЕН, ОНЫҢ ІШІНДЕ ТІЛМЕ АУРУЫМЕН БАЙЛАНЫСЫ**Назира Б. Бекенова**¹, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>**Андрей М. Гржибовский**²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>**Лидия А. Муковозова**¹, <http://orcid.org/0000-0001-9732-3102>

- ¹ Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан;
² Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;
³ Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;
⁴ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Түркістан қ., Қазақстан;
⁵ Солтүстік-Шығыс Федералдық университеті, Якутск қ., Ресей.

Цитокиндерді бақылайтын гендердің полиморфизмін зерттеу өте маңызды болып табылады. Олардың жұқпалы аурулар патогенезінде алатын орнын білу арқылы патологияның болу қаупін және ағымын болжамдауға болады.

Осы кунде цитокиндер генінің полиморфизмдерінің жұқпалы аурулармен байланысын зерттеуге бағытталған жұмыстардың көптігіне қарамастан, авторлардың пікірлері әр-түрлі.

Бұл систематикалық шолудың **мақсаты** - жұқпалы ауруларға бейімділік маркерларын анықтау үшін цитокиндер гендерінің полиморфизмдерінің (rs1143627, rs1800896 rs8193036, rs 2275913) жұқпалы аурулармен және тілмемен байланысы бойынша зерттеулердің анализі болып табылады.

Құралдар мен әдістер. Зерттеуге ақырғы 10 жыл ішіндегі ағылшын және орыс тіліндегі цитокиндер гендік полиморфизмдеріне (rs1143627, rs1800896, rs8193036, rs 2275913) сүйеніп жұқпалы ауруларға бейімділік маркерлары зерттелген Pub Med, Scopus, e -Library базаларында кездесетін зерттеулер кірді.

Нәтижелер. Зерттеу нәтижесінде PubMed, Scopus, e -Library базаларынан 786 мақала табылды. Оның ішінен скрининг нәтижесінде 18 толық мақалалар таңдалып алынды.

Қортынды. Сонымен, *ИЛ10* генінің rs1800896 полиморфизмі созылмалы вирусты гепатит С ауруының патогенезінде маңызы өте зор. Демек, *ИЛ10* генінің rs1800896 полиморфизмінің GG генотипі созылмалы вирусты гепатит С ауруына шалдығумен байланысты. *ИЛ1В* генінің rs1143627 полиморфизмінің Т аллелі және ТТ генотипі вирусты немесе бактериалды этиологиясына ұарамастан, жұқпалы ауруларға бейімділігінің, олардың пайда болуының және ағымының қолайсыз факторлары болып табылады.

Түйінді сөздер: жұқпалы аурулар, тілме, полиморфизм, бейімділік, генотип.

Библиографическая ссылка:

Бекенова Н.Б., Гржибовский А.М., Муковозова Л.А. Ассоциация полиморфизмов генов цитокинов *ИЛ1В* (rs1143627), *ИЛ10* (rs1800896), *ИЛ17А* (rs 2275913, rs8193036) с инфекционными заболеваниями, в том числе и рожей // Наука и Здравоохранение. 2016. №4. С. 104-118.

Bekenova N.B., Grijbovski A.M., Mukovozova L.A. Association of polymorphisms of genes of *IL1B*(rs1143627), *IL10* (rs1800896), *IL17A* (rs 2275913, rs8193036) with infectious diseases including erysipelas. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 4, pp. 104-118.

Бекенова Н.Б., Гржибовский А.М., Муковозова Л.А. *ИЛ1В* (rs1143627), *ИЛ10* (rs1800896), *ИЛ17А* (rs 2275913, rs8193036) гендер полиморфизмдерінің жұқпалы аурулармен, оның ішінде тілме ауруымен байланысы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №4. Б. 104-118.

Индивидуальная восприимчивость организма к инфекциям зависит от патогенности микроорганизма, состояния иммунной системы организма и факторов окружающей среды [8]. Различный характер воспалительного ответа и специфических иммунологических реакций при внедрении патогенов могут быть обусловлены различиями в генах, контролирующих

защитные реакции организма, в состав которых входят и гены цитокинов. Наиболее частым изменением структуры генов цитокинов является полиморфизм единичных нуклеотидов (англ. single-nucleotide polymorphism, SNP) [8, 7].

Предполагают, что именно одноточечные мутации за счет формирования специфических аллелей генов вносят важный

вклад в фенотипические различия между людьми, в том числе, в индивидуальные особенности развития защитных реакций, а также предрасположенность к ряду заболеваний [7].

Интерлейкины обладают высокой степенью полиморфизма [17]. Полиморфизмы генов (SNP), приводящие к замене аминокислотной последовательности, встречаются редко (5%) и находятся они в экзонах [8]. В большинстве случаев SNP-замены затрагивают участки гена, не отражающихся на аминокислотной последовательности транслируемого белка (интроны) и находятся в промоторной области [8, 7, 17]. Однако, полиморфизмы генов в промоторной области могут влиять на скорость транскрипции генов, что в дальнейшем приводит к повышению или снижению продукции белка, нарушая процессы регулируемые им. Это явление получило название «функционального полиморфизма», то есть полиморфизма, ответственного за измененную продукцию [8].

В настоящее время в литературе имеется значительное количество работ, посвященных исследованию иммуногенетических маркеров (полиморфизма генов цитокинов), обуславливающих предрасположенность (резистентность), особенности клинического течения и исхода не только соматических, хирургических и прочих заболеваний, но и инфекционных болезней. Широко изучен полиморфизм гена ФНО- α (фактор некроза опухоли) в положении 308G/A, который считается маркером неблагоприятного прогноза у больных, перенесших церебральную малярию [23], септический шок [25], цирроз печени при гепатите С [41] и менингококковую инфекцию [27], а также факторам, повышающим восприимчивость к инфекциям.

Предрасположенность к туберкулезу легких связывают с генотипами GG (Т-330G) гена IL2; СТ и ТТ (С-590Т) гена IL4, АА (С-592А) гена ИЛ-10; GA и АА (G-308А) гена TNF A; ТТ (С-509Т) гена TGF- γ и АА (+874А/Т) гена IFN- γ [7].

По данным исследователей, иммуногенетическими факторами риска быстрого прогрессирования и неблагоприятного исхода хронических вирусных гепатитов оказались аллель G и

генотипа GG полиморфного региона Т-330G гена IL2, генотип ТТ промоторного участка С-590Т гена IL4, аллель А и генотип АА полиморфизма С-592А гена IL10, генотип АА полиморфного участка А-308G гена TNF α . Резистентность к хронизации вирусного гепатита была ассоциирована с генотипом СС полиморфизма С-592А гена IL10. В то же время показано, что аллель А полиморфного маркера G(-308)A гена TNF, ассоциирован со слабым фиброзом и обуславливает благоприятное течение заболевания [37, 42, 36].

Отмечено также, что при хронических вирусных гепатитах у носителей генотипа -308 GG гена TNF- β прогноз был неблагоприятным [13].

Генетическая информация о цитокинах может быть важной для определения групп риска предрасположенности к инфекционным заболеваниям, в том числе и к роже.

Интерлейкин-1 β – провоспалительный цитокин, активно участвующий в воспалительных процессах. Ген *ИЛ1 β* расположен на 2-ой хромосоме и имеет множество полиморфизмов, наиболее изученными из которых являются полиморфизмы в позициях -511, -31 и +3954 [37].

ИЛ-10 – противовоспалительный цитокин, продуцируемый клетками Т-хелперов 2 типа (Th2). Играет ключевую роль в противовирусном иммунном ответе [13], стимулирует дифференцировку и пролиферацию В-клетками продукцию иммуноглобулинов М, G и А. Ген ИЛ-10 расположен на 1q31-32 хромосоме в промоторной области и имеет 5 экзонов и 4 интрона [34]. Изучены наиболее важные три полиморфизма этого гена: rs1800896, rs1800871 и rs1800872. Полиморфизм гена в позиции -1082 G/A (rs1800896) играет важную роль при инфекционных заболеваниях, так как, считается, что он влияет на продукцию самого цитокина *in vitro*, причем его влияние не зависит от полиморфизмов в других позициях этого же гена.

Высказано мнение, что полиморфизм промотора гена *ИЛ-10* может влиять на развитие опухоли посредством изменения уровня ИЛ-10 [39].

Согласно мета - анализу, AA генотип полиморфизма *ИЛ10* -1082 GA (rs1800896) был связан со значительно меньшим риском инфицирования вирусом гепатита В в китайской популяции [43]. Однако, предполагается, что полиморфизмы гена *ИЛ10* повышают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы среди корейской, тайваньской и китайской популяций [43]

ИЛ-17А играет важную роль в иммунной защите организма против бактериальных и грибковых инфекций [15]. Однако, в последнее время уделяется существенное внимание выяснению связи полиморфизмов гена этого цитокина с предрасположенностью к ряду заболеваний.

Ген интерлейкина – 17 А (*ИЛ-17А*) состоит из 3 экзонов (2 интронов) и локализован на 6 хромосоме: 6p12.2. Наиболее изученные два полиморфизма этого гена: rs2275913 и rs8193036, расположенных в 5' кодирующей белок области [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3605].

В настоящее время предполагается связь полиморфизмов гена *ИЛ-17 А* с предрасположенностью к ревматоидному артриту (rs 2275913, носители GG генотипа, Норвегия, Новая Зеландия) [28], раку желудка (rs 2275913) [31], язвенному колиту (rs 2275913, аллель А, Япония) [18], бронхиальной астме (rs8193036, CC генотип, Тайвань) и аутоиммунным заболеваниям [40]. Кроме этого, в литературных источниках отмечается важная роль ИЛ-17А при бактериальных инфекциях [3].

Цель - анализ данных исследований по полиморфизмам генов цитокинов (rs1143627, rs8193036, rs 2275913, rs1800896) при инфекционных заболеваниях, в том числе при роже, для определения маркеров предрасположенности к инфекционным заболеваниям, в частности, к роже.

Материалы и методы.

В данный систематический обзор были включены исследования, целью которых являлось изучение ассоциации полиморфизмов генов ИЛ-17А, ИЛ-10 и ИЛ-1β с инфекционными заболеваниями, проведенные за последние 10 лет. Поиск

литературных источников проводился в базах данных PubMed, Scopus, e-Library. Использовались следующие ключевые слова: «IL-17A OR rs8193036 OR rs2275913 AND polymorphism AND association AND infections», «IL-10 AND polymorphism OR rs1800896 AND association AND infections», «IL-1β AND polymorphism OR rs1143627 AND association AND infections» при поиске в англоязычной базе данных. Ключевыми словами при поиске на русском языке в базе данных e-Library являлись: «инфекции, цитокины, гены, полиморфизм, ИЛ-10», «инфекции, цитокины, гены, полиморфизм, ИЛ-1β», «инфекции, цитокины, гены, полиморфизм, ИЛ-17А».

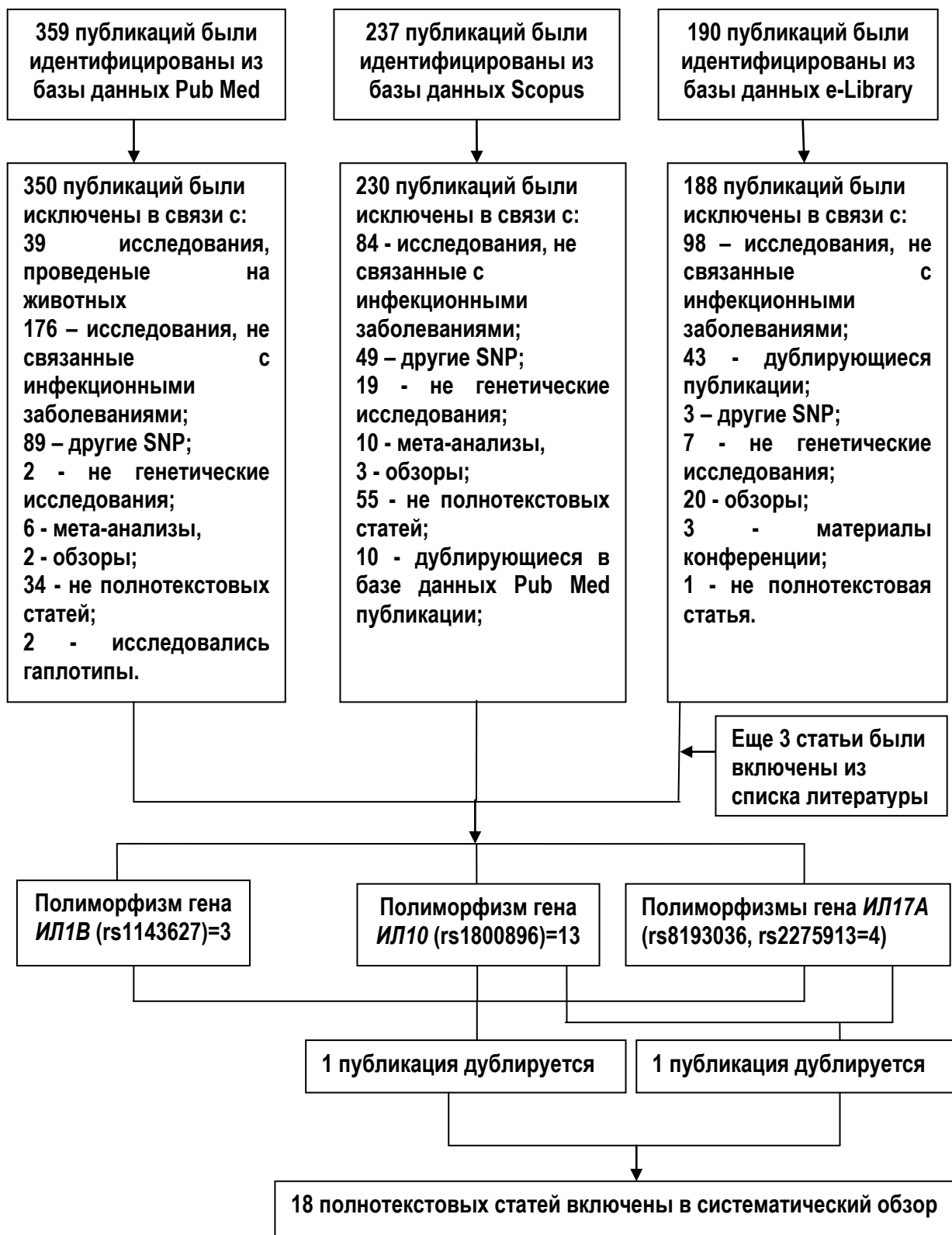
Критериями исключения публикаций были: исследования, проведенные на животных, публикации, в названиях которых звучали соматические, аутоиммунные, онкологические и многие другие заболевания неинфекционного генеза, повторно встречающиеся публикации, а также мета-анализы, систематические или литературные обзоры, материалы конференций, не генетические исследования (иммунологические, эпидемиологические и другие). Также исключались некоторые публикации с указанием в названии полиморфизмов или гена, не изучаемого в данной работе. Публикации, в названиях которых указывались только ген без указания конкретного полиморфизма, отбирались только после ознакомления с аннотацией.

Далее мы проводили скрининг по содержанию аннотаций. В нескольких работах изучались гаплотипы, то есть комбинированные полиморфизмы. Данные статьи не были включены в наш обзор, так как мы проводили анализ данных по связи отдельных полиморфизмов с инфекционными заболеваниями, а не их комбинации.

Результаты.

Было идентифицировано 786 публикаций, из них 18 полнотекстовых статей были отобраны в результате скрининга. Также 3 публикации идентифицированы из списка использованных источников и были включены в обзор. Дизайн отбора публикаций показан на рисунке 1.

Рисунок 1. Дизайн отбора статей



Полиморфизм гена ИЛ1В (rs1143627) в позиции - 31С/Т

Для анализа исследований полиморфизма гена ИЛ1β (rs1143627) в результате скрининга отобраны 3 полнотекстовых статей (таблица 1).

По данным исследования, проведенного в шенгенской популяции (Китай), из четырех полиморфизмов гена ИЛ-1β (rs1143627, rs16944, rs1143623, rs2853550) значимая ассоциация с туберкулезом выявлена только с

полиморфизмом rs1143627 в позиции - 31С/Т. У пациентов с активным туберкулезом Т аллель встречался чаще, который, по мнению авторов, является фактором чувствительности

к туберкулезу. В дополнение к этому, авторы считают, что генотипы ТТ и ТС также предрасполагают к туберкулезу по сравнению с СС генотипом [42].

Таблица 1.

Ассоциация полиморфизма гена ИЛ1В с инфекционными заболеваниями.

Авторы	Заболевание	N случай/контроль	Аллели или генотип	p	ОШ (95% ДИ)	HWE
Liu Y. et al	Грипп	167/192	Т ТТ	0,002 0,005	1.62(1.20-2.18) 2.38(1.92-4.40)	+
Stappers M. et al	Инфекции кожных покровов	318/348	Не ассоциирован	0,981	0.99(0.62-1.60)	+
Zhang G. et al.	Туберкулез	1533/1445	Т ТТ ТС	0,0004 0,0004 0,004	1.20(1.09-1.33) 1.44(1.18-1.76) 1.30(1.09-1.55)	+

Генетические варианты *ИЛ1В* также связывают с чувствительностью к вирусу гриппа, в частности к штамму H1N1. В период вспышки гриппа в 2009 году в Китае проведено исследование среди зараженных вирусом гриппа и лиц контрольной группы, у которых в течение одного года не наблюдались признаки гриппа. Три полиморфизма гена *ИЛ-1β* (rs1143623, rs3917345, rs1143627) были исследованы с целью выявления связи с данными полиморфизмами вспышки гриппа в 2009 году. Как показали результаты исследований, Т аллель полиморфизма rs1143627 был связан с повышенным риском заболевания гриппом. Более того, ТТ генотип повышает риск заболевания в 2 раза, как считают авторы [22].

Однако, ассоциаций полиморфизма rs1143627 гена *ИЛ1В* с заболеваниями кожи инфекционного генеза не выявлено [35].

Полиморфизм гена ИЛ-10 (rs1800896) в позиции -1082 G/A

Ассоциация полиморфизма rs1800896 гена *ИЛ10* с инфекционными заболеваниями показана в таблице 2.

Анализ исследований полиморфизма rs1800896 гена ИЛ-10 в позиции -1082 G/A, показал значимую ассоциацию этого полиморфизма с вирусными инфекциями, в частности, с хроническим вирусным гепатитом С. Afzal M.S. и соавторы [12] в своих исследованиях, проведенных в Пакистане, предполагают, что у носителей GG генотипа предрасположенность к хроническим

вирусным гепатитам С выше. В то же время, по мнению этих авторов, генотип GA, может быть ассоциирован с протективным эффектом этого полиморфизма против хронического вирусного гепатита С.

Предполагаемая связь хронического вирусного гепатита С с полиморфизмом -1082 G/A, в частности с GG генотипом также была выявлена в исследованиях, проведенных в иранской популяции, тогда как генотип GA определялся чаще среди лиц контрольной группы [33].

Аналогичные выводы о том, что GG генотип полиморфизма -1082 G/A ассоциирован с хроническим вирусным гепатитом С сделали da Silva N.M.O. и соавторы [14] в результате своих исследований. По мнению этих авторов, данный генотип отвечает и за повышенную продукцию ИЛ-10.

Однако, исследования, проведенные в бразильской популяции, показали, что GG генотип был связан со спонтанной элиминацией вируса при хроническом вирусном гепатите С [32].

По мнению Ishida Ch. и соавт. [19], с прогрессированием цирроза печени при хроническом вирусном гепатите С ассоциируется AA генотип полиморфизма rs1800896 гена ИЛ-10 в позиции -1082 G/A. Емельянова и соавт. [5,6] в своих исследованиях также выявили, что у больных хроническим вирусным гепатитом С и у больных циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С чаще встречается генотип AA.

Таблица 2

Ассоциация полиморфизма гена *ИЛ10* с инфекционными заболеваниями

Авторы	Заболевание	N случай/ контроль	Аллель или генотип	p	ОШ (95% ДИ)	HWE
Afzal M.S. et al	Хронический вирусный гепатит С	89/99	GG	0,001	-	-
Hu Y et al	Легочной туберкулез	120/240	AA	0,033	1.65 (1.016-2.699)	+
Ishida Ch. et al	Цирроз печени, в исходе хронического вирусного гепатита С	94(ХВГС)/ 90(ЦП)	AA	0,029		+
Joshi L. et al	Легочной туберкулез	150/190/1 50	GA	0,028		
Meenakashi P. et al	Туберкулез	300/100	GA	<0,0001	2.938 (1.526–5.696)	p <0.05
Mosaad Y.M. et al.	Туберкулез у детей	110/118	Не ассоциирован	0,11		-
Pereira V.A. et al	Малярия	73/194	GA	0,001	0.16 (0.05-0.53)	p <0.0001 p <0.0001
Ramos J. et al	Хронический вирусный гепатит С	18/161*	GG**	0,002	12.948 (2.478-66.606)	-
Sepahi S. et al	Хронический вирусный гепатит С	50/50	GG	0,02	4.66(1.31–16.35)	+
da Silva N.M.O. et al	Хронический вирусный гепатит С	260/260	GG	0,02		-
Stappers M. et al	Инфекции кожных покровов	318/348	Не ассоциирован	0,345	0.85(0.61-0.19)	+
Емельянова и соавт.	Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С	40/100	AA			+
Емельянова и соавт.	Хронический вирусный гепатит С	72/100	AA			
Емельянова и соавт.	Рожа		AA GA			

Примечание:

*-18 пациентов со спонтанной элиминацией вируса, 161 больных с хроническим вирусным гепатитом С;

** - GG генотип был связан со спонтанной элиминацией вируса.

Значимость полиморфизма гена *ИЛ10* в позиции -1082 G/A изучалась также при паразитарных заболеваниях. Исследования, проведенные в эндемичном по малярии районе Южной Бразилии, оценивали связь полиморфизма гена *ИЛ-10* с чувствительностью к малярии. Результаты исследований показали, что у малярия - положительных людей чаще встречался гетерозиготный вариант GA. Однако распределение аллелей и генотипов данного

полиморфизма не находилось в равновесии Харди - Вайнберга [30].

Что же касается бактериальных инфекций, то результаты исследований связи туберкулеза с полиморфизмом гена *ИЛ10* в позиции -1082 G/A имели противоречивый характер. Значимая ассоциация AA генотипа полиморфизма гена *ИЛ-10* с туберкулезом выявлена в исследованиях, проведенных среди китайской популяции [16]. В то же время, некоторые авторы [24, 20] в своих

исследованиях предполагают, что риск заболевания туберкулезом был связан с GA генотипом. Meenakashі P. и соавт. [24] выявили статистически значимые различия по GG генотипу у больных туберкулезом с лицами контрольной группы. GG генотип чаще встречался у здоровых лиц. В противоположность данным результатам, исследования, проведенные у детей в Египте, не выявили значимой связи этого полиморфизма с туберкулезной инфекцией [26].

Исследования по изучению полиморфизма гена *ИЛ10* при инфекциях кожных покровов, в том числе вызванных β -гемолитическим стрептококком группы А, являющегося основным этиологическим агентом при роже, не выявили значимых ассоциаций данного

полиморфизма с инфекционными заболеваниями кожных покровов [35].

Значимость полиморфизма гена *ИЛ10* в позиции -1082 GA также была исследована при роже [4]. Авторы считают, что данный полиморфизм увеличивает риск развития рецидивирующих форм заболевания. У больных рожей, по данным этих авторов, в 5 раз чаще встречался аллель А и увеличена доля вариантов генотипов GA и GG по сравнению с контрольной группой.

Полиморфизмы гена *ИЛ17А* (rs8193036, rs2275913)

Анализ исследований полиморфизмов rs8193036, rs2275913 гена *ИЛ17А* показал значимую ассоциацию данных полиморфизмов как с вирусными, так и с бактериальными инфекциями (таблица 3).

Таблица 3.

Ассоциация полиморфизмов генов *ИЛ17А* (rs8193036, rs2275913) с инфекционными заболеваниями.

Авторы	Заболевание	N случай/ контроль	Аллели или генотип	p	ОШ (95% ДИ)	HWE
Li N. et al	Хронический вирусный гепатит В	395/75/174	T CT	0,001 0,001	1.89(1.30-2.71) 2.62(1.53-4.47)	+
Osejo-Vinalys	Легочной туберкулез	192/266	G GG	0,02 0,015	1.40(1.06-1.86) 1.59(1.09-2.31)	p = 0.82 p = 0.47
Stappers M. et al	Инфекции кожных покровов	318/348	rs8193036*	0,001	1.73(1.26-2.38)	+
Wang J.	Цирроз печени, опосредованный хроническим вирусным гепатитом В	130(ХВГС)/ 132(ЦП)/171	Не ассоциирован	>0,05		-

Stappers M и соавт. [35] 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.

Полиморфизм гена *ИЛ-17А* rs2275913 может быть связан с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом вирусном гепатите В, посредством влияния на продукцию самого ИЛ-17А. Авторы предполагают, что GG генотип связан с повышением уровня ИЛ-17А

и уровня IgE при вирусных гепатитах [21]. В то же время, Wang J. и соавт. [38] в своем исследовании не выявили значимых ассоциаций данного полиморфизма с циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита В.

В испанской популяции были установлены значимые ассоциации полиморфизм гена *ИЛ-17А* rs2275913 с предрасположенностью к легочному туберкулезу [29].

Выводы и обсуждение

Таким образом, нами проанализировано 18 публикаций по изучению полиморфизмов

(rs1143627, rs8193036, rs 2275913, rs8193036) генов *ИЛ1В*, *ИЛ10*, *ИЛ17А*.

Преобладание количества исследований полиморфизма rs1800896 гена *ИЛ10*, связанные с хроническим вирусным гепатитом С, свидетельствуют о важной роли данного полиморфизма при этой инфекции. Анализируя данные о роли аллелей и генотипов полиморфизма гена *ИЛ10* больных вирусным гепатитом С, можно предположить, что GG генотип связан с предрасположенностью к заболеванию. Однако, Ramos J. и соавт. [32]. в своем поперечном исследовании предполагают, что GG генотип, напротив, может играть протективную роль при хроническом вирусном гепатите С. Возможно данные разногласия в выводах, сделанных авторами, могут быть обусловлены с применением разных дизайнов при проведении исследований.

Как известно, поперечные исследования (неконтролируемые исследования) по степени доказательности результатов уступают исследованиям типа «случай-контроль» [9, 10].

В то же время, дизайн исследования «случай-контроль», применяемый во многих проанализированных выше исследованиях, также имеет свои недостатки, одним из которых является невозможность количественно оценить риск возникновения исхода [11].

Результаты по изучению ассоциации полиморфизма гена *ИЛ10* в позиции -1082 GA при бактериальных инфекциях немногочисленны и неоднозначны. Что же касается исследований по данному полиморфизму при роже, то пока еще сложно судить о роли конкретного генотипа этого полиморфизма в патогенезе рожи, так как авторами [4] изучалась лишь частота встречаемости аллелей и генотипов. Авторами также не указывается какой дизайн исследования был применен.

В проведенном нами исследовании по изучению ассоциации полиморфизма гена *ИЛ10* в позиции -1082 GA с заболеванием рожей, мы не выявили значимых ассоциаций данного полиморфизма с заболеванием рожей [2].

Полиморфизм гена *ИЛ1В* (rs1143627) играет важную роль при инфекционных заболеваниях, независимо от генеза

(бактериальных или вирусных инфекциях). Анализ данных показал, что Т аллель и ТТ генотип являются неблагоприятными факторами предрасположенности, развития, течения данных патологий.

Согласно данным Н.Б. Бекеновой и соавт. [1] полиморфизм гена *ИЛ17А* (rs8193036) 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.

По ассоциации полиморфизмов (rs8193036, rs2275913) гена *ИЛ17А* с инфекционными заболеваниями в данной работе проанализированы 4 публикации. Из них 2 публикации посвящены исследованию связи полиморфизмов rs8193036, rs2275913 с вирусными инфекциями и 2 публикации с бактериальными инфекциями. Единого мнения о полиморфизмах, как об иммуногенетических маркерах при инфекционных заболеваниях в зависимости от типа возбудителя, в результате анализа не выявлено.

Однако, мы рекомендуем читателям рассматривать наши результаты с осторожностью, принимая во внимание недостатки дизайна исследования (систематический обзор) [9], к которым относятся: сложность при обобщении результатов работ, проведенных в разное время, на различных выборках, не абсолютно идентичными методиками, систематическая ошибка отбора только опубликованных работ (части работ может не быть в анализируемых базах).

Литература:

1. 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.
2. Бекенова Н.Б., Гржибовский А.М., Муковозова Л.А., Аукенов Н.Е. Полиморфизм гена *ИЛ10* в положении -1082G/A у больных рожей // Наука и здравоохранение. 2016. № 3. С. 34-45.

3. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Семейство интерлейкинов-17 // Аллергология и иммунология. 2010. № 3. С.213-224.
4. Емельянова А.Н., Витковский Ю.А., Кижло Л.Б., Калинина Э.Н. Прогностическое значение генетического полиморфизма молекул IL-2 (Т330G), IL-10 (С819Т), IL-10 (G1082А) у больных рожей в Забайкальском крае // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012. № 21. С. 159-163.
5. Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. Генетический полиморфизм IL-10 и CRP у больных с циррозом печени вирусной этиологии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. Т. 119. №. 4. С.39-41.
6. Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. Полиморфизм генов цитокинов ИЛ-2 (Т330G), ИЛ10 (С819Т) и ИЛ-10 (G1082А) при хроническом вирусном гепатите С // Молекулярная медицина. 2013. №. 3. С. 46-48.
7. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Гайфуллина Р.Ф., Ризванов А.А., Кравцова О.А. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // Практическая медицина. 2010. №. 6. С.41-43.
8. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. 2005. №. 1. С.1-10.
9. Холматова К.К., Харьковская О.А., Гржибовский А.М. Классификация научных исследований в здравоохранении // Экология человека. 2016. №. 1. С.57-64.
10. Холматова К. К., Горбатова М.А., Харьковская О. А., Гржибовский А. М. Поперечные исследования: планирование, размер выборки, анализ данных // Экология человека. 2016. №. 2. С. 49-56.
11. Холматова К. К., Гржибовский А. М. Применение исследований «Случай-контроль» в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. №. 8. С.53-60.
12. Afzal M. S., Tahir S., Saiman A., Baig T.A., Shafi T., Zaidi N., Qadri I. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan // The Journal of Infection in Developing Countries. 2011. Vol.06. P. 473-479.
13. Brooks D.G, Trifilo M., Edelmann K., Teyton L., Mc. Gavern D.B, Oldstone M.B. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo // Nature medicine. 2006. Vol. 12(11). P. 1301-1309.
14. da Silva N.M, Germano F.N, Vidalez – Braz B.M, Carmo Zanella Rd, dos Santos D.M, Lobato R, de Martinez A.M. Polymorphisms of IL-10 gene in patients infected with HCV under antiviral treatment in southern Brazil // Cytokine. 2015. Vol. 73(2). P. 253-257.
15. Dong C. Regulation and pro-inflammatory function of interleukin-17 family cytokines // Immunological reviews. 2008. Vol.. 1. P. 80-86.
16. Hu Y., Wu L., Li D., Zhao Q., Zhang W., Xu B. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai: a case-control study // BMC immunology. 2015. Vol. 16(1). P. 1-10.
17. Haukim N., Bidwell J.L., Smith A.J., Keen L.J., Gallagher G., Kimberly R., Huizinga T., McDermott M.F., Oksenberg J., McNicholl J., Pociot F., Hardt C., D'Alfonso S. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 2 // Genes and immunity. 2002. Vol. 6. P. 313-330.
18. 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. Vol. 13(4). P. 239-244.
19. Ishida C., Ikebuchi Yu., Kinya O., Murawaki Y. Functional gene polymorphisms of interleukin-10 are associated with liver disease progression in Japanese patients with hepatitis C virus infection // Internal Medicine. 2011. Vol. 50 (7). P. 659-666.
20. Joshi L., Ponnana M., Sivangala R., Chelluri L.K., Nallari P., Penmetsa S., Valluri V., Gaddam S. Evaluation of TNF- α , IL-10 and IL-6 cytokine production and their correlation with genotype variants amongst tuberculosis patients and their household contacts // PloS one. 2015. Vol. 10(9). P.1-15.
21. Li N., Zhu Q., Li Zh., Han Q., Zhang G., Chen J., Xing F., Chen Y., Zeng X., Liu J. IL17A gene polymorphisms, serum IL-17A and IgE levels, and hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection // Molecular carcinogenesis. 2014. Vol. 6. P. 447-457.
22. Liu Y. et al. Genetic variants in IL1A and IL1B contribute to the susceptibility to 2009

pandemic H1N1 influenza A virus // BMC immunology. 2013. Vol. 1. P. 1-10.

23. McGuire W., Hill A.V., Allsopp C.E., Greenwood B.M., Kwiatkowski D. Variation in the TNF- α promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria // Nature. 1994. Vol. 371(6497). P. 508-511.

24. Meenakshi P., Ramya S., Shruthi T., Lavanya J., Mohammed H.H., Vijayalakshmi V., Sumanlatha G. Association of IL-1 β + 3954 C/T and IL-10-1082 G/A Cytokine Gene Polymorphisms with Susceptibility to Tuberculosis // Scandinavian journal of immunology. 2013. Vol. 78(1). P. 92-97.

25. Mira J.P., Cariou A., Grall F., Delclaux C., Losser M.R., Heshmati F., Cheval C., Monchi M., Teboul J.L., Riché F., Leleu G., Arbibe L., Mignon A., Delpech M., Dhainaut J.F. Association of TNF2, a TNF- α promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study // Jama. 1999. Vol. 282(6). P. 561-568.

26. Mosaad Y.M. Soliman O.E., Tawhid Z. E., Sherif D.M. Interferon-gamma+ 874 T/A and Interleukin-10-1082 A/G Single nucleotide Polymorphism in Egyptian Children with Tuberculosis // Scandinavian journal of immunology. 2010. Vol. 72(4). P. 358-364.

27. Nadel S., Newport M. J., Booy R., Levin M. Variation in the tumor necrosis factor- α gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease // Journal of Infectious Diseases. 1996. Vol. 174(4). P. 878-880.

28. 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.

29. Ocejo-Vinyals J., de Mateo E., Hoz M. The IL-17 G-152A single nucleotide polymorphism is associated with pulmonary tuberculosis in northern Spain // Cytokine. 2013. Vol.1. P.58-61.

30. Pereira V.A. Sánchez-Arcila J.C., Teva A., Perce-da-Silva D.S., Vasconcelos M.P., Lima C.A., Aprígio C.J., Rodrigues-da-Silva R.N., Santos D.O., Banic D.M., Boncini-Almeida M.G., Lima-Júnior J.C., Oliveira-Ferreira J. IL10A genotypic association with decreased IL-10 circulating levels in malaria infected individuals

from endemic area of the Brazilian Amazon // Malaria journal. 2015. Vol. 28(14). P. 1-12.

31. Rafiei A. et al. Polymorphism in the interleukin-17A promoter contributes to gastric cancer // World J Gastroenterol. 2013. Vol.34. P. 5693-5699.

32. Ramos J.A., Silva R., Hoffman L., Ramos A.L., Cabello P.H., Úrményi T.P., Villella-Nogueira C.A., Lewis-Ximenez L., Rondinelli E. Association of IL-10, IL-4, and IL-28B gene polymorphisms with spontaneous clearance of hepatitis C virus in a population from Rio de Janeiro // BMC research notes. 2012. Vol. 5(1).P. 1-6.

33. Sepahi S., Pasdar A., Ahadi M., Gerayli S., Rostami S., Meshkat Z. Haplotype Analysis of Interleukin-10 Gene Promoter Polymorphisms in Chronic Hepatitis C Infection: A Case Control Study // Viral immunology. 2014. Vol. 27(8). P. 398-403.

34. Sodsai P., Surakiatchanukul T., Kupatawintu P., Tangkitvanich P., Hirankarn N. Association of cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms with the risk of chronic hepatitis B // Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 2013. Vol. 31(4). P. 277-285.

35. 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.

36. Tarhuni A. et al. Impact of cytokine gene variants on the prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // Journal of hepatology. 2014. Vol. 2. P. 342-350.

37. Tunçbilek S. Relationship between cytokine gene polymorphisms and chronic hepatitis B virus infection // World journal of gastroenterology: WJG. 2014. Vol. 20. P. 6226-6235.

38. Wang J., Liu Y., Xie L., Li S., Qin X. Association of IL-17A and IL-17F gene polymorphisms with chronic hepatitis B and hepatitis B virus-related liver cirrhosis in a Chinese population: A case-control study // Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2016. Vol. 40 (3).P. 288-296.

39. Wang J., Liu Y., Xie L., Li S., Qin X. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients

with hepatitis B virus infection or hepatocellular carcinoma in Chinese Han ethnic population // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005. Vol. 1. P. 60-64.

40. 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.

41. Yee L.J., Tang J., Herrera J., Kaslow R. A, van Leeuwen D.J. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection // *Genes and immunity.* 2000. Vol. 1(6). P. 386-390.

42. Zhang G. et al. Allele-specific induction of IL-1 β expression by C/EBP β and PU. 1 contributes to increased tuberculosis susceptibility // *PLoS Pathog.* 2014. Vol.10. P.1-15.

43. Zhang T.C., Pan F.M., Zhang L.Z., Gao Y.F., Zhang Z.H., Gao J., Ge R., Mei Y., Shen B. B., Duan Z.H., Li X. A meta-analysis of the relation of polymorphism at sites- 1082 and- 592 of the IL-10 gene promoter with susceptibility and clearance to persistent hepatitis B virus infection in the Chinese population // *Infection.* 2011. Vol. 39(1). P. 21-27.

References:

1. Bekenova N.B., Grijbovski A.M., Mukovozova L.A., Smail E.M., Tokaeva A.Z. Polimorfizm rs8193036 gena IL-17A v kazakhskoi populyatsii i ego svyaz' s produktsiei IL-17A u bol'nykh rozhei [rs8193036 polymorphism of IL-17A gene in a Kazakh population and its association with plasma IL-17A among erysipelas patients]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016. No. 4. PP.50-55. [in Russian]

2. Bekenova N.B., Grijbovski A.M., Mukovozova L.A., Aukenov N.E. Polimorfizm gena IL10 v polozhenii -1082G/A u bol'nykh rozhey [Polymorphism of IL10 gene at -1082G/A position in patients with erysipelas] *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016. No 3. PP. 34-45. [in Russian]

3. Berezhnaya N.M., Sepiashvili R.I. Semeystvo interleykinov-17 [Interlukin 17 family] *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and immunology] 2010. No 3. PP.213-224.

4. Emel'yanova A.N., Vitkovskii Yu.A., Kizhlo L.B., Kalinina E.N. Prognosticheskoe znachenie geneticheskogo polimorfizma molekul

IL-2 (T330G), IL-10 (S819T), IL-10 (G1082A) u bol'nykh rozhei v Zabaikal'skom krae [Prognostic significance of genetic polymorphism of IL-2 (T330G), IL-10 (C819T), IL-10 (G1082A) in patients with erysipelas in Transbaikal region] *Dal'nevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii.* 2012. No 21. PP. 159-163. [in Russian]

5. Emel'yanova A.N., Vitkovskiy Yu.A. Geneticheskii polimorfizm IL-10 i CRP u bol'nykh s tsirrozm pecheni virusnoy etiologii [Polymorphism of genes IL-10 and CRP in patients with cirrhosis of viral etiology] *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk). 2013. No.119. pp.39-41 [in Russian]

6. Emel'yanova A.N., Vitkovskii Yu.A. Polimorfizm genov tsitokinov IL-2 (T330G), IL10 (S819T) i IL-10 (G1082A) pri khronicheskom virusnom gepatite S [Polymorphism of genes of cytokines of IL-2 (T330G), IL-10 (C819T) and IL10 (G1082A) in chronic virus hepatitis C] *Molekulyarnaya meditsina.* [Molecular medicine] 2013. No. 3. PP. 46-48. [in Russian]

7. Rizvanova F. F. i dr. Geneticheskaya diagnostika: polimorfizm genov tsitokinov [Genetic diagnosis: polymorphism of cytokine genes]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine] 2010. No. 6. PP.41-43.

8. Simbirtsev A.S., Gromova A.Yu. Funktsional'nyy polimorfizm genov regulatorynykh molekul vospaleniya [Functional gene polymorphisms of the molecules regulating inflammation] *Tsitokiny i vospalenie.* [Cytokines and inflammation] 2005. No 1. PP. 3-10. [in Russian]

9. Kholmatova K.K., Khar'kova O.A., Grzhibovskiy A. M. Klassifikatsiya nauchnykh issledovaniy v zdravookhraneni [Types of reaserch in health sciences]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016. № 1. pp.57-64.

10. Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Khar'kova O.A., Grzhibovskiy A.M. Poperechnye issledovaniya: planirovanie, razmer vyborki, analiz dannykh [Cross-sectional studies: planning, sample size, data analysis]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016. No 2. pp. 49-56.

11. Kholmatova K. K., Grzhibovskiy A. M. Primenenie issledovaniy «Sluchay-kontrol'» v meditsine i obshchestvennom zdravookhraneni. [Case-control studies in medicine and public health]. *Ekologiya cheloveka.* [Human Ecology]. 2016. No. 8. pp.53-60.

12. Afzal M.S., Tahir S., Saiman A., Baig T.A., Shafi T., Zaidi N., Qadri I. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2011. Vol.06. pp. 473-479.
13. Brooks D.G, Trifilo M., Edelmann K., Teyton L.Mc., Gavern D.B., Oldstone M.B. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo. *Nature medicine*. 2006, 12(11). pp. 1301-1309.
14. da Silva N. M, Germano F.N, Vidalez – Braz B.M, Carmo Zanella Rd, dos Santos D.M, Lobato R, de Martinez A.M. Polymorphisms of IL-10 gene in patients infected with HCV under antiviral treatment in southern Brazil. *Cytokine*. 2015, 73(2). pp. 253-257.
15. Dong C. Regulation and pro-inflammatory function of interleukin-17 family cytokines. *Immunological reviews*. 2008. Vol. 1. pp. 80-86.
16. Hu Y., Wu L., Li D., Zhao Q., Zhang W., Xu B. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai: a case–control study. *BMC immunology*. 2015. Vol. 16(1). pp. 1-10.
17. Haukim N., Bidwell J.L., Smith A.J., Keen L.J., Gallagher G., Kimberly R., Huizinga T., McDermott M.F., Oksenberg J., McNicholl J., Pociot F., Hardt C., DAlfonso S. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 2. *Genes and immunity*. 2002. Vol. 6. pp. 313-330.
18. 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.
19. Ishida C., Ikebuchi Yu., Kinya O., Murawaki Y. Functional gene polymorphisms of interleukin-10 are associated with liver disease progression in Japanese patients with hepatitis C virus infection. *Internal Medicine*. 2011. Vol. 50 (7). pp. 659-666.
20. Joshi L., Ponnana M., Sivangala R., Chelluri L.K., Nallari P., Penmetsa S., Valluri V., Gaddam S. Evaluation of TNF- α , IL-10 and IL-6 cytokine production and their correlation with genotype variants amongst tuberculosis patients and their household contacts. *PLoS one*. 2015. Vol. 10(9). pp.1-15.
21. Li N., Zhu Q., Li Zh., Han Q., Zhang G., Chen J., Xing F., Chen Y., Zeng X., Liu J. IL17A gene polymorphisms, serum IL-17A and IgE levels, and hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Molecular carcinogenesis*. 2014. Vol. 6. pp. 447-457.
22. Liu Y. et al. Genetic variants in IL1A and IL1B contribute to the susceptibility to 2009 pandemic H1N1 influenza A virus. *BMC immunology*. 2013. Vol. 1. pp. 1-10.
23. McGuire W., Hill A.V., Allsopp C.E., Greenwood B.M, Kwiatkowski D. Variation in the TNF- α promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature*. 1994, 371(6497). pp. 508-511.
24. Meenakshi P., Ramya S., Shruthi T., Lavanya J., Mohammed H.H., Vijayalakshmi V., Sumanlatha G. Association of IL-1 β + 3954 C/T and IL-10-1082 G/A Cytokine Gene Polymorphisms with Susceptibility to Tuberculosis. *Scandinavian journal of immunology*. 2013, 78(1). pp. 92-97.
25. Mira J.P., Cariou A., Grall F., Delclaux C., Losser M.R., Heshmati F., Cheval C., Monchi M., Teboul J.L., Riché F., Leleu G., Arbibe L., Mignon A., Delpech M., Dhainaut J.F. Association of TNF2, a TNF- α promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *Jama*. 1999, 282(6). pp. 561-568.
26. Mosaad Y.M., Soliman O.E., Tawhid Z. E., Sherif D.M. Interferon-gamma+ 874 T/A and Interleukin-10-1082 A/G Single nucleotide Polymorphism in Egyptian Children with Tuberculosis. *Scandinavian journal of immunology*. 2010, 72(4). pp. 358-364.
27. Nadel S., Newport M.J., Booy R., Levin M. Variation in the tumor necrosis factor- α gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. *Journal of Infectious Diseases*. 1996, 174(4). pp. 878-880.
28. 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.
29. Oejo-Vinyals J., de Mateo E., Hoz M. The IL-17 G-152A single nucleotide polymorphism is associated with pulmonary tuberculosis in northern Spain. *Cytokine*. 2013. Vol.1. pp.58–61.

30. Pereira V.A., Sánchez-Arcila J.C., Teva A., Perce-da-Silva D.S., Vasconcelos M.P., Lima C.A., Aprígio C.J., Rodrigues-da-Silva R.N., Santos D.O., Banic D.M., Bonecini-Almeida M.G., Lima-Júnior J.C., Oliveira-Ferreira J. IL10A genotypic association with decreased IL-10 circulating levels in malaria infected individuals from endemic area of the Brazilian Amazon. *Malaria journal*. 2015, 28(14). pp. 1-12.
31. Rafiei A. et al. Polymorphism in the interleukin-17A promoter contributes to gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2013. Vol.34. pp. 5693-5699.
32. Ramos J.A., Silva R., Hoffman L., Ramos A.L., Cabello P.H., Úrményi T.P., Villella-Nogueira C.A., Lewis-Ximenez L., Rondinelli E. Association of IL-10, IL-4, and IL-28B gene polymorphisms with spontaneous clearance of hepatitis C virus in a population from Rio de Janeiro. *BMC research notes*. 2012. Vol. 5(1).pp. 1-6.
33. Sepahi S., Pasdar A., Ahadi M., Gerayli S., Rostami S., Meshkat Z. Haplotype Analysis of Interleukin-10 Gene Promoter Polymorphisms in Chronic Hepatitis C Infection: A Case Control Study. *Viral immunology*. 2014, 27(8). pp. 398-403.
34. Sodsai P., Surakiatchanukul T., Kupatawintu P., Tangkitvanich P., Hirankarn N. Association of cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms with the risk of chronic hepatitis B. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2013, 31(4). pp. 277-285.
35. 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.
36. Tarhuni A. et al. Impact of cytokine gene variants on the prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2014. Vol. 2. pp. 342-350.
37. Tunçbilek S. Relationship between cytokine gene polymorphisms and chronic hepatitis B virus infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014. Vol. 20. pp. 6226-6235.
38. Wang J., Liu Y., Xie L., Li S., Qin X. Association of IL-17A and IL-17F gene polymorphisms with chronic hepatitis B and hepatitis B virus-related liver cirrhosis in a Chinese population: A case-control study. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2016. Vol. 40 (3).pp. 288-296.
39. Wang J., Liu Y., Xie L., Li S., Qin X. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients with hepatitis B virus infection or hepatocellular carcinoma in Chinese Han ethnic population. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005. Vol. 1. pp. 60-64.
40. Wang J., Shyr 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). pp. 1056-1060.
41. Yee L.J., Tang J., Herrera J., Kaslow R. A., van Leeuwen D.J. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection. *Genes and immunity*. 2000, 1(6). pp. 386-390.
42. Zhang G. et al. Allele-specific induction of IL-1 β expression by C/EBP β and PU. 1 contributes to increased tuberculosis susceptibility. *PLoS Pathog*. 2014. Vol.10. pp.1-15.
43. Zhang T.C, Pan F.M., Zhang L. Z., Gao Y.F., Zhang Z.H., Gao J., Ge R., Mei Y., Shen B.B., Duan Z.H., Li X. A meta-analysis of the relation of polymorphism at sites- 1082 and- 592 of the IL-10 gene promoter with susceptibility and clearance to persistent hepatitis B virus infection in the Chinese population. *Infection*. 2011, 39(1). pp. 21-27.

Контактная информация:

Бекенова Назира Бекенкызы - ассистент кафедры неврологии, психиатрии и инфекционных болезней Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Казахстан, Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

Email: nazira.bekanova@mail.ru

Телефон: +7 775 131 64 19