

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА ИНТЕРЛЕЙКИНА 1 И ИНТЕРЛЕЙКИНА 4 ПРИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА К *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

А.В. Шабалдин¹, Е.В. Шабалдина², С.В. Рязанцев³, А.С. Симбирцев⁴

¹ ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия

² ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Кемерово, Россия

³ ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГУП ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Введение. Инфицирование *Streptococcus pyogenes* и сенсибилизация к его антигенам является неблагоприятным фактором в отношении индукции ревматической патологии. Поиск генетических предикторов ревматической патологии в целом и сенсибилизации к *S. pyogenes* в частности является актуальной проблемой современной медицины. **Цель:** изучение ассоциативных связей между полиморфизмами генов семейства интерлейкина 1 и интерлейкина 4 и развитием сенсибилизации к антигенам *S. pyogenes* у детей раннего и дошкольного возраста. **Материалы и методы.** Проведено обследование 771 ребенка, в возрастном интервале 2–6 лет, проходивших лечение по поводу рецидивирующих острых респираторных инфекций у врачей аллерголога-иммунолога и оториноларинголога. Всем детям проводили исследование антител к *S. pyogenes* с помощью твердофазного иммуноферментного анализа на коммерческих наборах ООО «Иммунотекс» (г. Ставрополь, Россия). Детей, имеющих иммунный ответ по IgG типу к *S. pyogenes*, относили к основной группе (n = 306), а не имеющих его — к контрольной группе (n = 465). В обеих группах проведено генетическое типирование полиморфизмов *IL1B* (+3953, C→T, rs 114634), *IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp) и *IL4* (VNTR intron 3, 70 bp) в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартных генетико-статистических методов, используя пакет прикладных программ «Statistica for WINDOWS 6.0». Для всех исследуемых локусов показано соблюдение равновесия Харди–Вайнберга, что указывало на правомочность исследований ассоциативных связей для отдельных и сочетанных генотипов с сенсибилизацией к антигенам *S. pyogenes*. **Результаты.** Выявили положительные ассоциации с сенсибилизацией к антигенам *S. pyogenes* для отдельных генотипов: *IL1B* (+3953, C→T)*C,T (52,6% в опытной группе против 39,8% в группе сравнения, p = 0,001; OR = 2,02; CI(99%) 0,47–5,93), *IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,5r (7,19% в опытной группе, против 1,29% в контроле, p = 0,001; OR = 5,59; CI(99%) 1,58–19,77), *IL4* (VNTR intron 3, 70 bp)*2r,2r (6,86% в опытной группе, против 3,01% в контроле, p = 0,05; OR = 2,34; CI(99%) 0,66–8,29); а также для сочетанных генотипов: *IL1B* (+3953, C→T)*C,C/*IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,4r/*IL4* (VNTR intron 3, 70 bp)*2r,2r (OR = 46,15); *IL1B* (+3953, C→T)*T,T/*IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*4r,4r/*IL4* (VNTR

Адрес для переписки:

Шабалдин Андрей Владимирович
650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, 6,
ФГБНУ НИИ комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний.
Тел.: (3842) 39-64-29 (служебн.); 8 951 163-90-11 (моб.).
E-mail: weit2007@ya.ru

Contacts:

Andrey V. Shabaldin
650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6,
Scientific Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases.
Phone: +7 (3842) 39-64-29 (office); +7 951 163-90-11 (mobile).
E-mail: weit2007@ya.ru

Библиографическое описание:

Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Рязанцев С.В., Симбирцев А.С.
Полиморфизм генов семейства интерлейкина 1 и интерлейкина 4 при
сенсибилизации детей раннего и дошкольного возраста к *Streptococcus*
pyogenes // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 1. С. 45–54.
doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-45-54

Citation:

Shabaldin A.V., Shabaldina E.V., Ryazantsev S.V., Simbirtsev A.S. Interleukin 1
and interleukin 4 genes polymorphism associated with early and preschool
age children sensitization to *Streptococcus pyogenes* // Russian Journal
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2016, vol. 6, no. 1,
pp. 45–54. doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-45-54

*intron 3, 70 bp)*2r,3r (OR = 8,82) и IL1B (+3953, C→T)*C,T/IL1Ra (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,2r/IL4 (VNTR intron 3, 70 bp)*3r,3r (OR = 7,23). Выводы.* Принимая во внимание высокое отношение шансов (OR = 46,15) для *IL1B (+3953, C→T)*C,C/IL1Ra (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,4r/IL4 (VNTR intron 3, 70 bp)*2r,2r*, расценили, что данный сочетанный генотип является основным маркером чувствительности и нарушения иммунной толерантности к *S. pyogenes* у детей раннего и дошкольного возраста. Таким образом, в данном исследовании доказана ассоциативная связь между полиморфизмами генов провоспалительных и проаллергических цитокинов и аутоиммунной, и аллергической патологией.

Ключевые слова: сенсibilизация к *Streptococcus pyogenes*, полиморфизм *IL1B (+3953, C→T, rs 114634)*, полиморфизм *IL1Ra (VNTR, intron 2, 89 bp)*, полиморфизм *IL4 (VNTR intron 3, 70 bp)*.

INTERLEUKIN 1 AND INTERLEUKIN 4 GENES POLYMORPHISM ASSOCIATED WITH EARLY AND PRESCHOOL AGE CHILDREN SENSITIZATION TO *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Shabaldin A.V.^a, Shabaldina E.V.^b, Ryazantsev S.V.^{c,d}, Simbirtsev A.S.^d

^a Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

^b Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation

^c St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, St. Petersburg, Russian Federation

^d Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. *Background.* *Streptococcus pyogenes* infection and sensitization to its antigens is considered to be an unfavorable factor for the induction of rheumatic pathology. The search for genetic predictors of rheumatic diseases in general, and sensitization to *S. pyogenes*, in particular, is of high relevance in modern medicine. *Objective.* To study the associations between interleukin 1 and interleukin 4 gene polymorphisms and the development of sensitization to antigens of *S. pyogenes* in toddlers and preschool children. *Materials and methods.* 771 children aged 2–6 years with recurrent acute respiratory tract infections treated by allergist-immunologist and otorhinolaryngologist were included in the study. Antibodies against *S. pyogenes* were determined by ELISA using commercial kits “Immunoteks” (Stavropol, Russia) in all children. Children with IgG immune response to *S. pyogenes* were assigned to the study group (n = 306), whereas children without this response were assigned to the control group (n = 465). Both groups underwent gene typing of *IL1B (+3953, C→T, rs 114634)*, *IL1Ra (VNTR, intron 2, 89 bp)* and *IL4 (VNTR intron 3, 70 bp)* gene polymorphisms in the Laboratory for Pharmacogenomics, ICBFM SB RAS. The data were processed using routine statistical methods for genetic analysis and the statistical software package Statistica 6.0. There were no deviations from Hardy–Weinberg equilibrium across all loci, suggesting validity of association studies between individual and combined genotypes and sensitization to antigens of *S. pyogenes*. *Results.* Positive association between sensitization to antigens of *S. pyogenes* and individual genotypes have been found: *IL1B (+3953, C→T)*C,T* (52.6% in the study group vs. 39.8% in the control group, p = 0.001; OR = 2.02; CI(99%) 0.47–5.93), *IL1Ra (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,5r* (7.19% in the study group vs. 1.29% in the control group, p = 0.001; OR = 5.59; CI(99%) 1.58–19.77), *IL4 (VNTR intron 3, 70 bp)*2r,2r* (6.86% in the study group vs 3.01% in the control group, p = 0.05; OR = 2.34; CI(99%) 0.66–8.29); as well as for combined genotypes: *IL1B (+3953, C→T)*C,C / IL1Ra (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,4r / IL4 (VNTR intron 3, 70 bp)*2r,2r* (OR = 46.15); *IL1B (+3953, C→T)*T,T / IL1Ra (VNTR, intron 2, 89 bp)*4r,4r / IL4 (VNTR intron 3, 70 bp)*2r,3r* (OR = 8.82) and *IL1B (+3953, C→T)*C,T / IL1Ra (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,2r / IL4 (VNTR intron 3, 70 bp)*3r,3r* (OR = 7.23). *Conclusion.* High odds ratio (OR = 46.15) for *IL1B (+3953, C→T)*C,C / IL1Ra (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,4r / IL4 (VNTR intron 3, 70 bp)*2r,2r* suggests that combined genotype is a main marker of sensitivity and impaired immune tolerance to *S. pyogenes* in toddlers and preschool children. Thus, this study has confirmed the association between gene polymorphisms, and pro-inflammatory and proallergic cytokines, and autoimmune and allergic diseases.

Key words: *Streptococcus pyogenes* sensitization, polymorphism *IL1B (+3953, C→T, rs 114 634)*, polymorphism *IL1Ra (VNTR, intron 2, 89 bp)*, polymorphism *IL4 (VNTR intron 3, 70 bp)*.

Введение

Известно, что *Streptococcus pyogenes* относится к видам стрептококков, которые могут самостоятельно вызвать инфекционный процесс, а также являются причиной постинфекционных осложнений, таких как ревматическая болезнь и постстрептококковый гломерулонефрит [16, 19]. В то же время встречается бессимптомное носительство данного

микроорганизма [20]. Ранее проведенные исследования показали, что у детей дошкольного возраста с острыми рецидивирующими респираторными инфекциями и с сенсibilизацией к *S. pyogenes* имеют место выраженные иммунопатологические реакции, которые могут определять развитие иммунокомплексного заболевания [6]. Тем самым было показано, что наличие сенсibilизации к данному микроорганизму является предиктором ревматических

заболеваний [6, 14]. Исходя из того, что иммунные нарушения носят конституциональный характер, необходимо определиться с возможными иммуногенетическими маркерами этой предрасположенности. Широко исследуемые полиморфизмы *IL1B*(+3953, C→T), *IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp) и *IL4* (VNTR intron 3, 70 bp) показали положительные ассоциативные связи с аутоиммунными, инфекционными заболеваниями, а также с приобретенными пороками митрального клапана после ревматической болезни [3, 17, 24]; поэтому они могли быть и маркерами нарушения иммунной толерантности к *S. pyogenes* у детей раннего и дошкольного возраста.

Исходя из этого, целью настоящего исследования было изучение полиморфизмов генов семейства интерлейкина 1 (IL-1) и интерлейкина 4 (IL-4) у детей с сенсibilизацией к *S. pyogenes*.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной задачи было проведено обследование 771 ребенка в возрастном интервале 2–6 лет, проходивших лечение на клинических базах Кемеровской государственной медицинской академии Минздрава РФ у врачей аллерголога-иммунолога и оториноларинголога. Все дети были обследованы по поводу рецидивирующих острых респираторных инфекций, и, по рекомендации В.Ю. Альбицкого (1986), они относились к группе часто и длительно болеющих детей.

Основным критерием, по которому из общей выборки были сформированы две группы детей, был иммунный ответ по IgG типу к антигенам *S. pyogenes*. Считали, что этот иммунный критерий отражает не только носительство *S. pyogenes*, но и срыв иммунной толерантности на его антигены. Данное исследование проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на коммерческих наборах ООО «Иммунотекс» (г. Ставрополь, Россия). Детей, имеющих иммунный ответ по IgG типу к *S. pyogenes*, относили к основной группе (n = 306), а не имеющих его — к контрольной группе (n = 465).

В обеих группах проведено генетическое типирование полиморфизмов *IL1B* (+3953, C→T, rs 114634), *IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp) и *IL4* (VNTR intron 3, 70 bp) в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН г. Новосибирска (ИХБФМ СО РАН). Исследование полиморфизмов *IL* проводили из аутосомной ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами, фланкирующими искомым полиморфным регионом для *IL1Ra* и *IL4*: макросателлитный полиморфизм в пределах второго и третьего интрона соответственно [9].

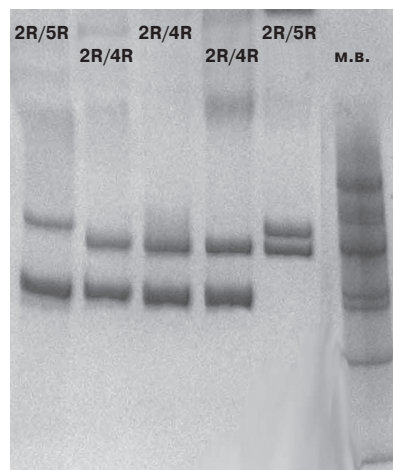


Рисунок 1. Электрофореграмма продуктов амплификации VNTR *IL1Ra* в 6% полиакриламидном геле

Примечание. Дорожки обозначены полученными генотипами (вверху обозначены аллели и маркер молекулярного веса (м.в.) ДНК плазмиды pBluscriptSKII, гидролизованной эндонуклеазой рестрикции MspI).

Для SNP *IL1B* (+3953, C→T) первично проводили амплификацию участка гена, содержащего данную мутацию. Для этого использовали фланкирующие праймеры. Далее использовали топическую рестрикцию рестриктазой TaqI. Электрофорезы продуктов амплификации различных аллелей исследуемых генов представлены на рисунках 1–3. Все тест-системы разработаны и адаптированы в ИХБФМ СО РАН. Все этапы генотипирования выполнялись согласно инструкциям, прилагаемым к наборам. Документацию полученных результатов проводили с помощью электрофореза продуктов амплификации в 6% полиакриламидном геле.

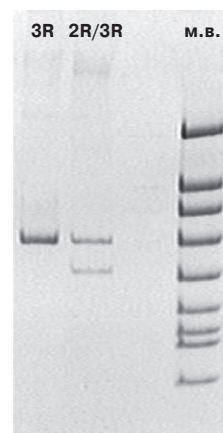


Рисунок 2. Электрофореграмма продуктов амплификации VNTR *IL4* в 6% полиакриламидном геле

Примечание то же, что и к рис. 1.

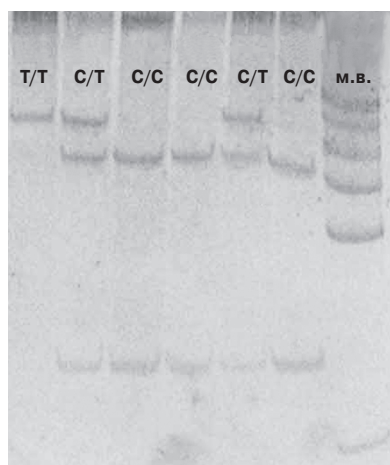


Рисунок 3. Электрофореграмма продуктов рестрикции *IL1B* (+3953) в 6% полиакриламидном геле

Примечание то же, что и к рис. 1.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартных генетико-статистических методов, используя пакет прикладных программ «Statistica for Windows 6.0» [4]. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга с помощью точного теста Фишера [1] и G-модифицированного критерия, используемого для низкополиморфных локусов [1]. Ожидаемую гетерозиготность рассчитывали по П. Неи [26]. Для сравнения частот генотипов между различными группами использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность. Об ассоциации разных генотипов, их комбинаций с заболеваниями судили по ве-

личине отношения шансов (odds ratio, OR) [27]. Рассчитывали его доверительный интервал (CI) при 95% уровне значимости. Считали ассоциацию положительной, если OR был больше 2. Результаты считали достоверными при ошибке менее 5%, что соответствует медико-биологическим исследованиям [2].

Результаты

Проведенное исследование показало, что у детей раннего и дошкольного возраста Кемеровской области мажорным генотипом полиморфизма *IL1B* (+3953, C→T) был гетерозиготный генотип *IL1B* (+3953, C→T)*C,T, который встречался у 44,9% обследуемых. Гомозиготный генотип *IL1B* (+3953, C→T)*C,T выявлялся у 41,5% детей. Минорным генотипом для этой когорты был *IL1B* (+3953, C→T)*T,T, встречающийся в выборке с частотой 13,6%. Изучение соответствия распределения генотипов *IL1B* (+3953, C→T) ожидаемым при равновесии Харди–Вайнберга показало отсутствие достоверно значимых различий ($p > 0,05$).

Для полиморфизма *IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp) доминантным генотипом был *IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,4r, который в группе детей раннего и дошкольного возраста Кемеровской области был представлен частотой 44,7%. Вторым по значимости был гомозиготный генотип *IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*4r,4r; его частота равнялась 36,3%. Далее представлены генотипы в порядке убывания их частот: *IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,2r (13,1%), *IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,5r (3,6%), *IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*3r,4r (2,2%). Изучение соответствия распределения генотипов *IL1Ra* (VNTR,

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ *IL1B* (+3953, C→T), *IL1Ra* (VNTR, Intron 2, 89 bp) И *IL4* (VNTR Intron 3, 70 bp) У ДЕТЕЙ СЕРОПОЗИТИВНЫХ (STR+) И СЕРОНЕГАТИВНЫХ (STR-) К АНТИГЕНАМ *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Генотипы	Пациенты Str+, n = 306		Пациенты Str-, n = 465		p	OR	CI(99%)
	абс.	%	абс.	%			
<i>IL1B</i> (+3953, C→T)							
C,C	112	36,61	208	44,73	0,05	0,71	0,202–2,561
C,T	161	52,61	185	39,78	0,001	2,19	0,475–5,935
T,T	33	10,78	72	15,48	> 0,05		
<i>IL1Ra</i> (VNTR, intron 2, 89 bp)							
2r,2r	36	11,76	65	13,97	> 0,05		
2r,4r	135	44,11	210	45,16	> 0,05		
2r,5r	22	7,18	6	1,29	0,001	5,59	1,581–19,77
3r,4r	3	0,98	14	3,01	> 0,05		
4r,4r	110	35,95	170	36,56	> 0,05		
<i>IL4</i> (VNTR intron 3, 70 bp)							
2r,2r	21	6,86	14	3,01	< 0,05	2,34	0,66–8,29
2r,3r	82	26,79	171	36,77	< 0,05	0,63	0,178–2,232
3r,3r	203	66,34	280	60,22	> 0,05		

intron 2, 89 bp) ожидаемым при равновесии Харди–Вайнберга показало отсутствие достоверно значимых различий ($p > 0,05$).

Анализ распределения частот генотипов *IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*) в выборке детей раннего и дошкольного возраста Кемеровской области показал, что основным генотипом в выборке был *IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*3r,3r (62,6%). Генотип *IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*2r,2r встречался с частотой 4,5%, а генотип *IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*2r,3r — с частотой 32,8%. Сравнение частот наблюдаемых генотипов с ожидаемыми, с учетом равновесия Харди–Вайнберга, показало отсутствие между ними достоверно значимых различий ($p > 0,05$). Тем самым для всех исследуемых локусов показано соблюдение равновесия Харди–Вайнберга, что указывает на правомочность исследований ассоциаций отдельных и сочетанных генотипов с сенсибилизацией к антигенам *S. pyogenes*. Принимая во внимание, что полиморфные варианты исследуемых генов кодоминантно детерминируют функцию и синтез соответствующих цитокинов, провели сравнение частоты встречаемости этих генотипов (в опытной и контрольной группах) с позиции кодоминантного наследования.

Сравнение распределения частот генотипов *IL1B* (+3953, C→T) в группе детей, имеющих сенсибилизацию к антигенам *S. pyogenes*, с частотами генотипов этого полиморфизма у детей серонегативных по отношению к антигенам *S. pyogenes*, показало ряд достоверно значимых различий (табл. 1). У детей с сенсибилизацией к *S. pyogenes* достоверно чаще, чем у детей без этой сенсибилизации, встречались: генотип *IL1B* (+3953, C→T)*C,T (52,6% в опытной группе против 39,8% в группе сравнения, $p = 0,001$; OR = 2,02; CI(99%) 0,47–5,93). В то же время, гомозиготный генотип *IL1B* (+3953, C→T)*C,C достоверно реже встречался в основной груп-

пе по отношению к группе сравнения (36,6% в опытной группе против 44,7% в группе сравнения, $p < 0,05$; OR = 0,71; CI(99%) 0,20–2,56).

Сравнение распределения частот генотипов *IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*) в группе детей, имеющих сенсибилизацию к антигенам *S. pyogenes*, с частотами генотипов этого полиморфизма у детей, серонегативных по отношению к антигенам *S. pyogenes*, показало одно достоверно значимое различие (табл. 1). Так, генотип *IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*)*2r,5r достоверно чаще встречался в опытной группе по сравнению с группой сравнения (7,19% в опытной группе против 1,29% в контроле, $p = 0,001$; OR = 5,59; CI(99%) 1,58–19,77). Других достоверных различий по распределению частот генотипов между опытной и контрольной группами не получено.

Как видно из таблицы 1, генотип *IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*2r,2r достоверно чаще встречался у детей опытной группы, чем у обследованных группы сравнения (6,86% в опытной группе, против 3,01% в контроле, $p = 0,05$; OR = 2,34; CI(99%) 0,66–8,29). В опытной группе выявлен достоверно значимый дефицит (по отношению к группе сравнения) генотипа *IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*2r,3r (26,79% в опытной группе, против 36,77% в контроле, $p = 0,05$; OR = 0,63; CI(99%) 0,17–2,23).

На следующем этапе было проведено сравнение частот встречаемости сочетанных генотипов полиморфизмов *IL1B* (+3953, C→T), *IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*) и *IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*). Полученные данные представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, три сочетанных генотипа имеют достоверно значимые положительные ассоциации с серопозитивностью к антигенам *S. pyogenes* у детей раннего и дошкольного возраста. Так, генотип *IL1B* (+3953, C→T)*C,C/*IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*)*2r,4r/*IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*2r,2r встречался у 14 де-

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ СОЧЕТАННЫХ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ *IL-1B* (+3953, C→T), *IL-1RA* (*VNTR, Intron 2, 89 bp*) И *IL-4* (*VNTR Intron 3, 70 bp*) У ДЕТЕЙ СЕРОПОЗИТИВНЫХ (STR+) И СЕРОНЕГАТИВНЫХ (STR-) К АНТИГЕНАМ *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

<i>IL1B</i> (+3953, C→T)/ <i>IL1Ra</i> (<i>VNTR, intron 2, 89 bp</i>)/ <i>IL4</i> (<i>VNTR intron 3, 70 bp</i>)	Пациенты Str+, n = 306		Пациенты Str–, n = 465		p	OR	CI(99%)
	абс.	%	абс.	%			
C,C/2r,2r/2r,3r	0	0,00	21	4,52	$p = 0,001$	0,03	0,01–0,12
C,C/2r,4r/2r,3r	6	1,96	32	6,88	$p = 0,01$	0,29	0,082–1,02
C,C/2r,4r/2r,2r	14	4,58	0	0,00	$p = 0,001$	46,15	13,05–163,15
C,C/4r,4r/3r,3r	21	6,86	63	13,55	$p = 0,01$	0,48	0,14–1,69
T,T/2r,4r/2r,3r	0	0,00	14	3,01	$p = 0,01$	0,05	0,01–0,18
T,T/4r,4r/2r,3r	8	2,61	1	0,22	$p = 0,01$	8,82	2,49–31,18
C,T/2r,2r/3r,3r	28	9,15	6	1,29	$p = 0,001$	7,23	2,05–25,58
C,T/2r,2r/2r,3r	0	0,00	13	2,79	$p = 0,01$	0,05	0,02–0,19
C,T/2r,4r/2r,3r	0	0,00	27	5,81	$p = 0,001$	0,03	0,01–0,09

Примечание. Представлены данные о достоверно значимых различиях.

тей с сероконверсией к антигенам *S. pyogenes*, в то время как у детей без сенсibilизации к антигенам *S. pyogenes* этот генотип не встречался (4,58% в опытной группе против 0,00% в контроле, $p = 0,001$; $OR = 46,15$; $CI(99\%) 13,05-163,15$). Для данного генотипа получено максимальное по величине соотношение шансов ($OR = 46,15$). Положительная ассоциация с сенсibilизацией к антигенам *S. pyogenes* была достигнута для генотипов *IL1B* (+3953, C→T)*T,T/*IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*4r,4r/*IL4* (VNTR intron 3, 70 bp)*2r,3r (2,61% в опытной группе против 0,22% в контроле, $p = 0,01$; $OR = 8,82$; $CI(99\%) 2,49-31,18$) и для *IL1B* (+3953, C→T)*C,T/*IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,2r/*IL4* (VNTR intron 3, 70 bp)*3r,3r (9,15% в опытной группе против 1,29% в контроле, $p = 0,001$; $OR = 7,23$; $CI(99\%) 2,05-25,58$).

Отрицательные ассоциации были выявлены для ряда сочетанных генотипов, указанных в таблице 2. Наиболее низкие отношения шансов (выраженная отрицательная ассоциация) имели сочетанные генотипы *IL1B* (+3953, C→T)*C,C/*IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,2r/*IL4* (VNTR intron 3, 70 bp)*3r,3r (0,00% в опытной группе против 4,52% в контроле, $p = 0,001$; $OR = 0,03$; $CI(99\%) 0,01-0,12$), *IL1B* (+3953, C→T)*C,T/*IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,4r/*IL4* (VNTR intron 3, 70 bp)*2r,3r (0,00% в опытной группе против 5,81% в контроле, $p = 0,001$; $OR = 0,03$; $CI(99\%) 0,01-0,09$), *IL1B* (+3953, C→T)*T,T/*IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,4r/*IL4* (VNTR intron 3, 70 bp)*2r,3r (0,00% в опытной группе против 3,01% в контроле, $p = 0,01$; $OR = 0,05$; $CI(99\%) 0,01-0,18$), *IL1B* (+3953, C→T)*C,T/*IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,2r/*IL4* (VNTR intron 3, 70 bp)*2r,3r (0,00% в опытной группе против 2,79% в контроле, $p = 0,01$; $OR = 0,05$; $CI(99\%) 0,02-0,19$), *IL1B* (+3953, C→T)*C,C/*IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*2r,4r/*IL4* (VNTR intron 3, 70 bp)*2r,3r (1,96% в опытной группе против 6,88% в контроле, $p = 0,01$; $OR = 0,29$; $CI(99\%) 0,082-1,02$) и *IL1B* (+3953, C→T)*C,C/*IL1Ra* (VNTR, intron 2, 89 bp)*4r,4r/*IL4* (VNTR intron 3, 70 bp)*3r,3r (6,86% в опытной группе против 13,55% в контроле, $p = 0,01$; $OR = 0,48$; $CI(99\%) 0,14-1,69$).

Проведенное исследование показало, что именно для сочетанных генотипов получены максимально выраженные как положительные, так и отрицательные ассоциации с сенсibilизацией *S. pyogenes*.

Обсуждение

Доказано, что в инфицировании детей *S. pyogenes* существенное значение имеет материнское микроокружение. Матери могут быть первичным источником этого микроорганизма для их детей в перинатальном и грудничковом периодах

[23, 33]. В то же время чувствительность и устойчивость к инфицированию ребенка *S. pyogenes* из микро- и макроэкологии связана с функциональной активностью врожденного иммунитета, регулируемой системой интерлейкинов [15]. Активация гуморального иммунного ответа на антигены *S. pyogenes* связана с интерлейкинами Т-хелперов второго типа [15]. Ведущее значение в этой регуляции отводят семейству IL-1 и IL-4 [5]. Показано, что в этом семействе за взаимодействие с рецептором IL-1 конкурируют две молекулы IL-1β и его рецепторный антагонист IL-1Ra. Эти две молекулы функционально взаимосвязаны. IL-1β позиционируется как главный лиганд в семействе IL-1 [10, 18]. Он синтезируется макрофагами и другими антиген-представляющими клетками при индукции последних липолисахаридами, пептидогликанами и другими паттернами, а также при процессинге и презентации антигена лимфоцитам. Именно IL-1β проявляет все основные иммунные функции, так как является главной формой секреторного IL-1, в отличие от IL-1a, преимущественно находящегося в мембранной форме [5]. Недостаток IL-1β может быть причиной развития депрессии врожденного иммунитета.

Arend W. (1998) показал, что IL-1Ra в семействе IL-1 является основным конкурентным лигандом IL-1β и имеет с ним 26% гомологию в аминокислотной последовательности [7]. Синтез IL-1Ra связан с теми же факторами индукции, что и IL-1β, и конкурирует с ним за одни и те же рецепторы. Изменения в строении IL-1Ra, по сравнению с молекулами IL-1a и IL-1β, привели к утрате способности к проведению сигнала, но сохранили возможность высокоаффинного связывания с рецепторами [9]. Именно это свойство и обуславливает уникальную для биологии цитокинов ситуацию существования рецепторного антагониста IL-1 как естественно-го специфичного ингибитора активности IL-1. Мао Х. и соавт. (2000) показали, что концентрации IL-1β и IL-1Ra отрицательно коррелируют: чем ниже уровень в периферической крови IL-1β, тем выше IL-1Ra [22]. Более того, Konwar R. (2008) показал, что IL-1Ra оказывает не только прямое негативное влияние на синтез IL-1β, но и опосредовано положительно влияет на индукцию IL-4 [21]. Тем самым высокий уровень IL-1Ra ограничивает функциональную активность IL-1β и вызывает иммунопарез.

Рассматривая с этих позиций исследуемые полиморфизмы генов *IL1B* и *IL-1Ra*, необходимо определить их влияние на синтез и функциональную активность кодируемых ими молекул. Показано, что макросателлитные повторы в интронной части гена оказывают влияние на транскрипцию гена и, тем самым, на активность синтеза интерлейкина;

точковые замены в экзоне определяют функциональную активность сигнальной молекулы, а замены в промоторе определяют быстроту реагирования [29].

Полиморфизм *IL1B**(+3953, C→T) связан с нуклеотидной заменой цитозина на тимин в 5 экзоне гена. Показано, что гомозиготность и гетерозиготность индивидуумов по T-аллелю *IL1B**(+3953, C→T) связана с увеличенной продукцией белка IL-1β моноцитами крови в сравнении с индивидуумами, гомозиготными по C-аллелю [8, 12, 13, 24]. Генотипы *IL1B**(+3953, C→T)*T,T и C,T относят к высокопродуктивным вариантам гена *IL1B*. Обнаружено, что пациенты с ранним возрастом атаки ревматоидного артрита чаще экспрессировали гетерозиготный по высокопродуктивному аллелю T-генотип (C,T), в то время как пациенты с поздним возрастом атаки ревматоидного артрита чаще экспрессировали C,C-генотип [17].

Рассматривая интронный макросателлитный полиморфизм, в частности для 2 интрона гена *IL1Ra*, необходимо отметить, что регуляторная активность интронного участка гена проявляется в транскрипционной активности и стабильности матричной РНК [25]. Аллель с меньшим числом tandemных повторов определяет более высокий уровень транскрипционной активности, сплайсинга и стабильность матричной РНК (мРНК), по сравнению с аллелями с большим числом tandemных повторов. В соответствии с этой теорией, уровень экспрессии IL-1Ra напрямую связан с количеством tandemных повторов в интронной области гена. Индивидуумы с генотипом *IL1Ra* (*VNTR*, *intron 2*, *86 bp*)*2r,2r имеют всегда более высокий уровень выработки данного рецепторного антагониста по отношению к другим генотипам. Соответственно, аллели с четырьмя tandemными повторами будут способствовать ограничению выработки IL-1Ra. Было показано, что высокая концентрация вагинального белка IL-1Ra наблюдалась у беременных женщин с генотипом *IL1Ra* (*VNTR*, *intron 2*, *86 bp*)*2r,2r, а низкая — у беременных женщин с генотипом *IL1Ra* (*VNTR*, *intron 2*, *86 bp*)*4r,4r [18]. Кроме того, гомозиготность по *IL1Ra**2R аллелю является неблагоприятным фактором, так как доказана роль этого генотипа в детерминировании аутоиммунной патологии: инсулинзависимого сахарного диабета, рассеянного склероза, системной красной волчанки, миастении гравис [32].

Учитывая вышеприведенные данные об отрицательной корреляции уровней в периферической крови IL-1β и IL-1Ra, можно говорить о том, что высокопродуктивные варианты гена *IL1Ra* влияют не только на синтез этой молекулы, но и на синтез IL-1β. Santtila S. с соавт. (1998) отмечают, что аллели полиморфизма

IL1Ra (*VNTR*, *intron 2*, *86 bp VNTR*) неравновесно сцеплены с аллелями *IL1B* и через это влияют на уровень этого цитокина в периферической крови [30]. По мнению Witkin S.S. с соавт., низкая концентрация IL-1β обусловлена конкурентным IL-1Ra, активно синтезируемым индивидуумами с генотипом *IL1Ra* (*VNTR*, *intron 2*, *86 bp*)*2r,2r [32]. Рассматривая взаимодействие *IL1Ra* и *IL1B*, авторы отмечают, что избыток IL-1Ra и недостаток IL-1β могут быть важными факторами в развитии частичного иммунопареза. В то же время генотип *IL1Ra**4r,4r, связанный с низкой выработкой антагониста и высокой выработкой агониста, будет ассоциирован с пролонгированным воспалением за счет провоспалительных свойств самого IL-1β [12, 28].

Значимость макросателлитного полиморфизма в третьем интроне гена *IL4* в его активации до сих пор не ясна. Предполагается, что определенное число копий этого макросателлитного повтора связаны с функциональным вариантом гена *IL4*, детерминирующим различные уровни биологической активности этого цитокина (по аналогии с интронным полиморфизмом гена *IL1Ra*). Аллель с меньшим числом tandemных повторов, в частности *IL4**2r, определяет более высокий уровень транскрипционной активности, сплайсинга и стабильность матричной РНК (мРНК) по сравнению с аллелями с большим числом tandemных повторов (*IL4**3r). Это подтверждается ассоциациями аллеля *IL4**2r с рядом аутоиммунных заболеваний, среди которых высокая гуморальная активность является ведущим патогенетическим звеном [25]. Кроме того, отдельными исследователями сообщается об относительно существующей неравновесной связи между аллелем *IL4**2r 2-го интрона и T-аллелем в позиции (-590) промоторного региона гена *IL4*. Этот гаплотип чаще встречался при аутоиммунной патологии (ревматоидном артрите и системной красной волчанке) [11, 25].

Рассматривая полученные ассоциации между полиморфными локусами генов *IL1B*, *IL1Ra* и *IL4* и сероконверсией к антигенам *S. pyogenes* у детей раннего и дошкольного возраста Кемеровской области, выявили, что значимые ассоциации (с высоким OR) были получены для сочетанных генотипов. Это доказывает роль межгенных взаимодействий в детерминировании инфицирования детей *S. pyogenes* и срыва у них иммунной толерантности к его антигенам. Для сочетанного генотипа *IL1B* (+3953, C→T)*C,C/*IL1Ra* (*VNTR*, *intron 2*, *89 bp*)*2r,4r/*IL4* (*VNTR* *intron 3*, *70 bp*)*2r,2r было получено самое высокое отношение шансов (OR = 46,15). Но с позиции детерминирования полиморфными локусами синтеза и функциональной активности цитокинов, можно выделить лишь гомозиготный генотип

IL4 (*VNTR intron 3, 70 bp*)*2r,2r, входящий в состав этого сочетанного генотипа. Как уже говорилось выше, генотип с двумя тандемными повторами в интроне способствует активному синтезу IL-4. Кроме того, аллель 2г неравновесно сцеплена с Т-аллелем в позиции (-590) промоторного региона гена *IL4*, который также способствует активному синтезу этой молекулы. В целом высокая активность IL-4 способствует срыву иммунной толерантности на антигены *S. pyogenes*. Также и отдельно для этого генотипа *IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*2r,2r показана положительная ассоциация с сенсибилизацией на антигены *S. pyogenes* (OR = 2,34). Сочетанный генотип *IL1B* (+3953, C→T)*T,T/*IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*)*4r,4r/*IL4*(*VNTR intron 3, 70 bp*)*2r,3r детерминировал чувствительность к *S. pyogenes* за счет генетически обусловленного высокого синтеза IL-1β (генотип *IL1B* (+3953, C→T)*T,T и генотип *IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*)*4r,4r), который определяет пролонгацию воспалительного процесса. Другой сочетанный генотип *IL1B* (+3953, C→T)*C,T/*IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*)*2r,2r/*IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*3r,3r через кодоминантное влияние на синтез IL-1β аллелями С и Т полиморфизма *IL1B* (+3953, C→T), а также через детерминирования активного синтеза IL-1Ra гомозиготным генотипом *IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*)*2r,2r определял дискоординацию синтеза IL-1β, что могло быть звеном патогенеза развития сенсибилизации к антигенам *S. pyogenes* у детей раннего и дошкольного возраста. Надо отметить, что для изолированного генотипа *IL1B* (+3953, C→T)*C,T получена положительная достоверная ассоциация с серопозитивностью к антигенам *S. pyogenes* у детей раннего и дошкольного возраста (OR = 2,19). Анализ изолированных генотипов *IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*) показал значимость гетерозиготного генотипа с аллелем 2г и 5г (OR = 5,59). Как уже говорилось выше, аллель 2г ассоциирован с высоким синтезом IL-1Ra, а аллель 5г, — напротив — с низкой экспрессией этого цитокина (ниже популяционного, определяющего аллелем 4r). Учитывая кодоминантное влияние на синтез IL-1Ra аллелей 2г и 5г, можно постулировать, что чувствительность этих детей к *S. pyogenes* связана с дискоординацией синтеза IL-1Ra — ведущей регуляторной молекулы семейства IL-1.

Проведенные исследования показали, что протективными (в отношении сенсибилизации к антигенам *S. pyogenes*) изолированными генотипами были доминантный гомозиготный генотип *IL1B* (+3953, C→T)*C,C, определяющий популяционный синтез IL-1β, и гетерозиготный генотип *IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*2r,3r, детерминирующий высокую и низкую экспрессию IL-4. Эти же генотипы входили в состав сочетанных протективных генотипов в отношении сенсибилизации к антигенам *S. pyogenes*.

Заключение

В целом проведенное исследование показало, что предрасположенность детей к сенсибилизации к антигенам *S. pyogenes* связана с полиморфизмом генов семейства интерлейкина 1 и интерлейкина 4, детерминирующих активный синтез этих цитокинов и их высокую функциональную активность. Можно считать, что срыв толерантности у детей раннего и дошкольного возраста к условно-патогенной микрофлоре и, в частности, к *S. pyogenes*, определен генами семейства интерлейкина 1 и 4. Учитывая ранее полученные данные о том, что в группе детей с иммунным ответом к *S. pyogenes* были высокими антитела к стрептолизину, к стрептогиалуронидазе, ЦИК, СРБ и ревматоидный фактор [6], можно говорить, что у них разворачивается индуцированное *S. pyogenes* системное иммунокомплексное воспаление. Соответственно, иммуногенетическими маркерами этого состояния будут сочетанные генотипы: *IL1B* (+3953, C→T)*C,C/*IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*)*2r,4r/*IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*2r,2r (OR = 46,15); *IL1B* (+3953, C→T)*T,T/*IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*)*4r,4r/*IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*2r,3r (OR = 8,82) и *IL1B* (+3953, C→T)*C,T/*IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*)*2r,2r/*IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*3r,3r (OR = 7,23).

Выводы

1. Развитие чувствительности и нарушения иммунной толерантности к *S. pyogenes* у детей раннего и дошкольного возраста ассоциировано с полиморфными вариантами генов семейства интерлейкина 1 и интерлейкина 4.
2. Полиморфизмы *IL1B* (+3953, C→T), *IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*) и *IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*) ассоциированы с развитием сенсибилизации к антигенам *S. pyogenes*, а также с системным иммунокомплексным воспалением.
3. Выявленные сочетанные генотипы: *IL1B* (+3953, C→T)*C,C/*IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*)*2r,4r/*IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*2r,2r (OR = 46,15); *IL1B* (+3953, C→T)*T,T/*IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*)*4r,4r/*IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*2r,3r (OR = 8,82) и *IL1B* (+3953, C→T)*C,T/*IL1Ra* (*VNTR, intron 2, 89 bp*)*2r,2r/*IL4* (*VNTR intron 3, 70 bp*)*3r,3r (OR = 7,23), предрасполагающие к развитию сенсибилизации на антигены *S. pyogenes*, можно использовать для прогнозирования риска формирования ревматической патологии у детей.

Список литературы/References

1. Вейр Б. Анализ генетических данных: дискретные генетические признаки. М.: Мир, 1995. 213 с. [Veir B. Analiz geneticheskikh dannykh: diskretnye geneticheskie priznaki [Analysis of genetic data: discrete genetic traits]. Moscow: Mir, 1995, 215 p.
2. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с. [Lakin G.F. Biometriya [Biometrics]. Moscow: Vysshaya shkola, 1990, 352 p.
3. Понасенко А.В., Головкин А.С., Шабалдин А.В., Цепочкина А.В. Особенности распределения частот интронных полиморфизмов IL-1RaVNTR и IL-4VNTR при ревматических пороках митрального клапана сердца у европеоидов Сибири // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 2. С. 151–158. [Ponassenko A.V., Golovkin A.S., Shabaldin A.V., Tsepokina A.V. Frequency distribution of intronic polymorphisms of IL-1raVNTR and IL-4VNTR in rheumatic mitral valve disease in caucasian population of Siberia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, vol. 17, no. 2, pp. 151–158. doi: 10.15789/1563-0625-2015-2-151-158 (In Russ.)]
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 304 с. [Rebrova O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh: primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data: the use of the application package STATISTICA]. Moscow: Media Sfera, 2002, 304 p.
5. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции эмбрионального развития и формировании первичных иммунодефицитов // Российский иммунологический журнал. 2005. Т. 9, № 2. С. 12–14. [Simbirtsev A.S. The role of cytokines in the regulation of embryonic development and the formation of primary immunodeficiencies. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Immunological Journal*, 2005, vol. 9, no. 2, pp. 12–14. (In Russ.)]
6. Шабалдина Е.В., Шабалдин А.В., Тюменев А.В., Рязанцев С.В., Симбирцев А.С. Сенсibilизация к *Streptococcus pyogenes* у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими острыми респираторными инфекциями – предиктор ревматической патологии // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 157–164. [Shabaldina E.V., Shabaldin A.V., Tyumenev A.V., Ryazantsev S.V., Simbirtsev A.S. Sensitization to *Streptococcus pyogenes* at children of early and preschool age with recurrent respiratory infections – predictors of rheumatic pathology. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 157–164. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-157-164 (In Russ.)]
7. Arend W.P., Malyak M., Guthridge C.J. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu. Rev. Immunol.*, 1998, vol. 16, pp. 27–55.
8. Asensi V., Rego C., Montes A.H., Collazos J., Carton J.A., Castro M.G., Alvarez V., Fernández C., Maradona J.A., Valle-Garay E. IL-1beta (+3954C/T) polymorphism could protect human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients on highly active antiretroviral treatment (HAART) against lipodystrophic syndrome. *Genet. Med.*, 2008, vol. 10, no. 3, pp. 215–223. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181632713
9. Auron P.E. The interleukin 1 receptor: ligand interactions and signal transduction. *Cytokine Growth Factor. Rev.*, 1998, vol. 9, no. 3–4, pp. 221–237.
10. Bellamy R., Ruwende C., Corrah T., McAdam K.P., Whittle H.C., Hill A.V. Assessment of the interleukin 1 gene cluster and other candidate gene polymorphisms in host susceptibility to tuberculosis. *Tuber. Lung Dis.*, 1998, vol. 79, no. 2, pp. 83–89.
11. Breit S., Steinhoff M., Blaser K., Heusser C.H., Sebald W., Levine A.D., Röcken M. A strict requirement of interleukin-4 for interleukin-4 induction in antigen-stimulated human memory T cells. *Eur. J. Immunol.*, 1996, vol. 26, no. 8, pp. 1860–1865.
12. Chakravorty M., Ghosh A., Choudhury A., Santra A., Hembrum J., Roychoudhury S. Ethnic differences in allele distribution for the IL8 and IL1B genes in populations from eastern India. *Hum. Biol.*, 2004, vol. 76, no. 1, pp. 153–159.
13. Chakravorty M., Ghosh A., Choudhury A., Santra A., Hembrum J., Roychoudhury S. Interaction between IL1B gene promoter polymorphisms in determining susceptibility to *Helicobacter pylori* associated duodenal ulcer. *Hum. Mutat.*, 2006, vol. 27, no. 5, pp. 411–419.
14. Dale J.B., Niedermeyer Sh.E., Agbaosi T., Hysmith N.D., Penfound Th.A., Hohn Cl.M., Pullen M., Bright M.I., Murrell D.S., Shenep L.E., Courtney H.S. Protective immunogenicity of group A streptococcal M-related proteins. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2015, vol. 22, no. 3, pp. 344–355. doi: 10.1128/CVI.00795-14
15. Daniel C., Repa A., Wild C., Pollak A., Pot B., Breiteneder H., Wiedermann U., Mercenier A. Modulation of allergic immune responses by mucosal application of recombinant lactic acid bacteria producing the major birch pollen allergen Bet v 1. *Allergy*, 2006, vol. 61, no. 7, pp. 812–819.
16. Dinkla K., Rohde M., Jansen W.T.M., Kaplan E.L., Chhatwal G.S., Talay S.R. Rheumatic fever-associated *Streptococcus pyogenes* isolates aggregate collagen. *J. Clin. Invest.*, 2003, vol. 111, no. 12, pp. 1905–1912.
17. Genevay S., Di Giovine F.S., Perneger T.V., Silvestri T., Stingelin S., Duff G., Guerne P.A. Association of interleukin-4 and interleukin-1B gene variants with Larsen score progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2002, vol. 47, no. 3, pp. 303–309.
18. Hurme M., Santilla S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes. *Eur. J. Immunol.*, 1998, vol. 28, no. 8, pp. 2598–2602.
19. Lamagni Th. L., Neal Sh., Keshishian C., Alhaddad N., George R., Duckworth G., Vuopio-Varkila J., Efstratiou A. Severe *Streptococcus pyogenes* infections, United Kingdom, 2003–2004. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, vol. 14, no. 2, pp. 201–209. doi: 10.3201/eid1402.070888.
20. Luca-Harari B., Darenberg J., Neal Sh., Siljander T., Strakova L., Tanna A., Creti R., Ekelund K., Koliou M., Tassios P.T., Van der Linden M., Straut M., Vuopio-Varkila J., Bouvet A., Efstratiou A., Schalén C., Henriques-Normark B., Strep-EURO Study Group, Jasir A. Clinical and microbiological characteristics of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, vol. 47, no. 4, pp. 1155–1165. doi: 10.1128/JCM.02155-08
21. Luckey T.D. Overview of gastrointestinal microecology. *Nahrung*, 1987, vol. 31, no. 5–6, pp. 359–364.
22. Mao X.Q., Kawai M., Yamashita T., Enomoto T., Dake Y., Sasaki S., Kataoka Y., Fukuzumi T., Endo K., Sano H., Aoki T., Kurimoto F., Adra C.N., Shirakawa T., Hopkin J.M. Imbalance production between interleukin-1beta (IL-1beta) and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in bronchial asthma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, vol. 276, no. 2, pp. 607–612.

23. Mead Ph.B. Vaginal-rectal colonization with group A streptococci in late pregnancy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2000, vol. 8, no. 5–6, pp. 217–219.
24. Moravej A., Rasouli M., Kalani M., Asaei S., Kiany S., Najafipour S., Koochpayeh A., Abdollahi A. IL-1b (–511T/C) gene polymorphism not IL-1b (+3953T/C) and LT-a (+252A/G) gene variants confers susceptibility to visceral leishmaniasis. *Mol. Biol. Rep.*, 2012, vol. 39, no. 6, pp. 6907–6914. doi: 10.1007/s11033-012-1517-z
25. Mout R., Willemze R., Landegent J.E. Repeat polymorphisms in the interleukin-4 gene (IL4). *Nucleic Acids Res.*, 1991, vol. 19, no. 13:3763.
26. Nei M. Genetic distance between populations. *Amer. Nat.*, 1972, vol. 106, pp. 283–292.
27. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int. J. Epidemiol.*, 1993, vol. 22, no. 6, pp. 1189–1192.
28. Pociot F., Mølviq J., Wogensen L., Worsaae H., Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1992, vol. 22, no. 6, pp. 396–402.
29. Rasouli M., Kiany S. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis in Iranian patients. *Cytokine*, 2007, vol. 38, no. 1, pp. 49–53.
30. Santtila S., Savinainen K., Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1beta production in vitro. *Scand. J. Immunol.*, 1998, vol. 47, no. 3, pp. 195–198.
31. Vamvakopoulos J.E. The interleukin-1 receptor antagonist gene: a single-copy variant of the intron 2 variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism. *Eur. J. Immunogenet.*, 2002, vol. 29, no. 4, pp. 337–340.
32. Witkin S.S., Gerber W.J. Ledger influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, vol. 34, no. 2, pp. 204–209.
33. Yagupsky P., Landau D., Beck A., Dagan R. Carriage of *Streptococcus pyogenes* among infants and toddlers attending day-care facilities in closed communities in southern Israel. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1995, vol. 14, no. 1, pp. 54–58.

Авторы:

Шабалдин А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Шабалдина Е.В., к.м.н., доцент, зав. кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии Кемеровской государственной медицинской академии, г. Кемерово, Россия;

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Россия;

Симбирцев А.С., д.м.н., профессор, директор ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Shabaldin A.V., PhD, MD (Medicine), Lead Research of Laboratory of Cellular Technologies, Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Shabaldina E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology and Clinical Immunology Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation;

Ryazantsev S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Scientific Work St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, St. Petersburg, Russian Federation;

Simbirtsev A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Director of the Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 20.10.2015
Отправлена на доработку 15.01.2016
Принята к печати 05.02.2016

Received 20.10.2015
Revision received 15.01.2016
Accepted 05.02.2016