

УДК 616-092

DOI 10.21685/2072-3032-2020-1-12

Н. И. Баранова, Н. Ю. Алексеева, Н. И. Микуляк

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПИОДЕРМИИ

Аннотация.

Актуальность и цели. Изучена роль полиморфизма генов цитокинов и Толл-подобных рецепторов в патогенезе пиодермии. Цель исследования: анализ показателей цитокинов IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, FNO- α , TGF- β , IFN- γ , распространенности полиморфизма генов IL-2, IL-4, IL-17A и TLR2, TLR4, TLR3, TLR9 у больных пиодермией.

Материалы и методы. Проведено обследование 98 больных пиодермией (хронический рецидивирующий фурункулез, сикоз) в возрасте от 18 до 65 лет и 45 здоровых лиц контрольной группы. Методом иммуноферментного анализа в супернатанте клеток определена концентрация IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, FNO- α , TGF- β , IFN- γ . Типирование генов IL-2, IL-4, IL-17A и TLR2, TLR4, TLR3, TLR9 проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Выявлено повышение показателей IL-10, IL-18, TGF- β , IL-4 в сыворотке крови и снижение показателей индуцированного IFN- γ больных пиодермией по сравнению с показателями контрольной группы, что может доказывать наличие у больных пиодермией иммунодефицитного состояния по гуморальному типу с превалированием Th2 типа иммунного ответа. В результате проведенного иммуногенетического исследования выявлено повышение распространенности генотипа A/A полиморфизма (G-197A) гена IL-17A у больных пиодермией по сравнению с контрольной группой, что может быть связано с отсутствием влияния популяции Th17 на систему нейтрофилов и, как следствие, предрасположенностью к кожным заболеваниям инфекционного генеза. Снижение носительства генотипа A/A и повышение носительства генотипа A/G полиморфизма (A-753G) гена TLR2 у больных пиодермией может приводить к отсутствию ответа на липополисахариды и избирательному нарушению защитных реакций против грамположительных бактерий.

Выводы. Преобладание Th2 типа иммунного ответа и выявленные дефекты полиморфизма (G-197A) гена IL-17A и полиморфизма (A-753G) гена TLR2 вносят вклад в понимание иммуногенетических основ формирования пиодермий для использования в клинической практике.

© Баранова Н. И., Алексеева Н. Ю., Микуляк Н. И., 2020. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

Ключевые слова: пиодермия, цитокины, полиморфизм генов, Толл-подобные рецепторы.

N. I. Baranova, N. Yu. Alekseeva, N. I. Mikulyak

STUDYING THE ROLE OF GENES POLYMORPHISM OF CYTOKINES AND TOLL-LIKE RECEPTORS IN PYODERMA PATHOGENESIS

Abstract.

Background. At present many authors associate pathogenesis with the defect in genes polymorphism of key cytokines and the genes defect of Toll-like receptors (TLRs) of congenital immune system. The objective of this study was to analyze key cytokines indicators IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, FNO- α , TGF- β , IFN- γ , associations of genes polymorphism IL-2, IL-4, IL-17A and TLR2, TLR4, TLR3, TLR9 in pyoderma patients.

Materials and methods. Over the study period 98 patients with pyoderma (chronic recurrent furuncles, sycosis) were examined 45 healthy persons (control group) were examined as well. The age was from 18 to 65. The indicators IL-10, IL-18, TGF- β , IL-4 in supernatants of stimulated cells had been study was determined by enzyme immunoassay. The variants of genes IL-2, IL-4, IL-17A и TLR2, TLR4, TLR3, TLR9 were typified by polymerase chain reaction with the detection of amplification products in the «real time» mode.

Results. The increase of indicators IL-10, IL-18, TGF- β , IL-4 in blood serum and the decrease of indicators of induced IFN- γ were identified in pyoderma patients comparing to control group. This fact proves that pyoderma patients are in immunodeficiency condition by humoral type with predominated Th2 immune response. The increase of genotype prevalence A/A of polymorphism (G-197A) of gene IL-17A in pyoderma patients can be related to the impact deficiency of Th17 on neutrophils. It can result in predisposition to skin diseases of infectious genesis. The decrease of genotype A/A and increase of genotype A/G polymorphism (A-753G) of gene TLR-2 in pyoderma patients can result in lack of response into lipopolysaccharids and selective disfunction of protecting reactions against gram-positive bacteria.

Conclusions. Predominance of Th2 type of immune response and revealed defects of polymorphism (G-197A) of IL-17A gene and polymorphism (A-753G) of TLR2 gene in patients with pyoderma will contribute to understanding of immunogenetic bases of disease formation for use in clinical practice.

Keywords: pyoderma, cytokines, polymorphism of genes, TLRs.

Введение

В последние годы отмечается тенденция к повышению уровня бактериальных заболеваний кожи, среди которых пиодермии занимают лидирующие позиции как в нашей стране, так и за рубежом. В ряде случаев гнойные кожные инфекции приобретают хроническое течение, характеризующееся частыми обострениями, длительными вялотекущими процессами, низкой эффективностью лечения. Этиологическая картина пиодермий достаточно хорошо изучена и состоит из стафилококков, стрептококка, синегнойной палочки и протей [1, 2]. Среди основных причин развития инфекционного процесса могут быть сбои в работе иммунной системы и наличие у больных вторичной иммунной недостаточности, которые способны усугублять течение гнойных заболеваний кожи. Так, у большинства больных с пиодермиями вы-

являются различные нарушения иммунологической реактивности организма: угнетение неспецифических факторов местной и системной защиты, функциональной активности клеток врожденного иммунитета. Из специфических факторов адаптивного иммунитета доказанным считается снижение титров специфических антител к микробным антигенам, функции Т-, В-лимфоцитов, системы цитокинов [3–5].

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения участие генов цитокинов, играющих главную роль 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. В настоящее время появляются работы, в которых выявляются ассоциации между полиморфизмом генов цитокинов и предрасположенностью к некоторым инфекционным заболеваниям кожи [6, 7].

Также рядом авторов обсуждается возможность формирования генетически детерминированной стафилококковой инфекции, реализация которой зависит от дефекта генов Toll-подобных рецепторов (TLRs), представленных на клетках врожденного иммунитета, которые отвечают за иммунитет кожных покровов [8, 9].

Различные разновидности TLRs находятся на многих клетках организма, включая эпителиальные клетки, кератиноциты, фибробласты и др. Повышение активности данных рецепторов через механизмы сигнальных взаимодействий может активировать ответ, индуцирующий иммунную защиту в коже [10].

Известно, что TLRs могут распознавать структурные компоненты различных патогенов, активируя клеточный иммунный ответ адаптивного иммунитета [11]. К настоящему времени у человека изучено 11 TLRs, которые являются функциональными молекулами бактерий и вирусов. Филогенетический анализ позволил выделить несколько категорий этих рецепторов: липиды и липопротеиды (TLR1, TLR2, TLR4, TLR6), протеины (TLR5), нуклеиновые кислоты – TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 [12].

Несомненно, что дальнейшее изучение генетических изменений некоторых составляющих сигнального пути по каждому TLRs будет чрезвычайно перспективной задачей. Наиболее важным представляется изучение TLR2, TLR4, TLR3, TLR9, так как они распознают огромный арсенал структур. В частности, TLR2 активируется на сигналы опасности грамположительных бактерий, а TLR4 распознает грамотрицательные бактерии. TLR9 распознает бактериальную ДНК, а TLR3 распознают РНК вирусов. Однако в доступной нам литературе работ по анализу полиморфных вариантов генов ключевых цитокинов IL-2, IL-4, IL-17A и генов TLR – TLR2, TLR4, TLR3, TLR9 при пиодермии не было найдено, что является, на наш взгляд, очень актуальной проблемой и указывает на важность проводимых исследований.

Целью настоящего исследования было изучение показателей IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, FNO- α , TGF- β , IFN- γ , полиморфизма генов цитокинов – IL-2, IL-4, IL-17A и генов TLRs – TLR2, TLR4, TLR3, TLR9 у больных пиодермией.

Материалы и методы

Было обследовано 98 больных пиодермией (хронический рецидивирующий фурункулез, сикоз) в период обострения болезни. Возраст больных

составил $43 \pm 8,6$ года. Диагноз пиодермии устанавливался врачом-дерматовенерологом кожно-венерологического диспансера (г. Пенза, Россия). В контрольную группу вошли 45 здоровых добровольцев. Возраст здоровых людей был сопоставим с возрастом пациентов. Заранее было получено информированное добровольное согласие больных и здоровых на участие в исследовании.

Иммуногенетические методы исследования были проведены в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Определение уровня цитокинов проводили в сыворотке крови и супернатантах стимулированных клетках реактивами фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Нижний Новгород), а TGF- β – реактивами фирмы Invitrogen (Австрия) методом иммуноферментного анализа по предлагаемой методике фирмы изготовителя.

Материалом для исследования полиморфизма генов цитокинов IL-2, IL-4, IL-17A, и TLRs – TLR2, TLR4, TLR3, TLR9 являлась геномная ДНК, которая была выделена из лейкоцитарной взвеси пациентов реагентами «ДНК-экспресс-кровь» (ООО НПФ «Литех», Россия) и «проба-ГС-Генетика» (ООО «НПО ДНК-технология», Россия). Изучение полиморфных вариантов генов было проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) реактивами НПО «Литех» (Россия) и ООО «НПО ДНК-технология» (Россия) на аппарате фирмы ООО «НПО ДНК-технология» (Россия) в режиме реального времени.

Статистическая обработка результатов исследований была проведена с использованием программы Statistica 6.0. При сравнении групп между собой был применен критерий Манна-Уитни. Качественные признаки молекулярно-генетических показателей в группах оценивали с использованием двустороннего критерия χ^2 . Силу ассоциаций оценивали по показателям отношения шансов odds ratio (OR) с 95 % интервалом CI (confidence interval). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ показателей цитокинов у пациентов с пиодермией и контрольной группы представлен в табл. 1. Оценка уровня цитокинов позволила установить следующие закономерности. Так, было выявлено достоверное повышение показателей IL-4 до 6,50 [0,200–9,300] по сравнению с группой контроля – 4,450 [0,00–5,90] ($p = 0,0460$). Аналогичную динамику наблюдали и по показателям IL-10, где данный показатель составил 43,7 [0,30–182,9] по сравнению с 7,7 [0–66,2] ($p = 0,0001$) контрольной группы. Кроме того, в группе больных пиодермией по показателям IL-18 также было выявлено повышение до 158,4 [73,1–444,4] по сравнению с 106,05 [63,6–285,5] ($p = 0,04$) группы контроля. Результаты TGF- β у больных пиодермией составили 13,95 [11,2–27,9], что было достоверно выше показателей здоровых лиц – 3,41 [1,06–7,3] ($p = 0,0001$). Полученные данные можно интерпретировать так, что у больных пиодермией наблюдается активация цитокинов, обладающих провоспалительной активностью, которые могут отражать продолжающееся воспаление в коже. Оценивая показатели IL-10, можно утверждать, что, наряду с иммунным воспалением, повышение этого регуляторного цитокина может говорить об имеющей место компенсаторной реакции у больных

пиодермией. Изучение спонтанной продукции IFN- γ показало статистически значимое повышение данного показателя у больных пиодермией по сравнению с контрольной группой – 3,90 [0,00–39,60] против 0 [0,00–442,40] ($p = 0,05$). Полученные данные индуцированного IFN- γ оказались достоверно ниже у больных пиодермией 1302,00 [215,9–1790,60] по сравнению с показателями 1616,00 [283,7–2741,00] ($p = 0,05$) контрольной группы, что может свидетельствовать о текущем бактериальном воспалении в коже с возможной хронизацией процесса.

Таблица 1

Характеристика показателей цитокинов
у больных пиодермией по сравнению с контрольной группой

Показатель (пг/мл)	Больные пиодермией ($n = 98$) Ме [LQ–UQ]	Контрольная группа ($n = 45$) Ме [LQ–UQ]	P
IL-4 (сыворотка)	6,50 [0,200–9,300]*	4,45 [0,00–5,90]	0,0460
IL-6 (сыворотка)	2,70 [0,10–440,90]*	0,60 [0,00–10,00]	0,028
IL-6 (спонтанный)	441,1 [315,40–685,10]*	54,10 [0,00–99,60]	0,001
IL-6 (индуцированный)	8503,0 [100,0–30,700]*	164,8 [83,7–321,2]	0,0001
IL-10 (сыворотка)	43,7 [0,30–182,9]*	7,7 [0–66,2]	0,0001
IL-18 (сыворотка)	158,4 [73,1–444,4]*	106,05 [63,6–285,5]	0,042
FNO- α (сыворотка)	0,86 [0,4–1,35]	0 [0,0–0,7]	
TGF- β (сыворотка)	13,95 [11,2–27,9]*	3,41 [1,06–7,3]	0,001
IFN- γ (спонтанный)	3,90 [0,00–39,60]*	0 [0,00–442,40]	0,039
IFN- γ (индуцированный)	1302,00 [215,9–1790,60]*	1616,00 [283,7–2741,00]	0,004

Примечание. * p – достоверность различий показателей больных пиодермией с контрольной группой ($p < 0,05$).

Проведение иммуногенетического анализа показало следующие результаты. Так, анализ распределения полиморфизма (C-589T) гена IL-4 и полиморфизма (G-1082A) гена IL-10 у больных пиодермией по сравнению с группой здоровых лиц не выявил статистически значимых различий (табл. 2). Однако было выявлено достоверное снижение частоты генотипа G/G полиморфизма (G-197A) гена IL-17A у больных пиодермией по сравнению с группой здоровых ($p = 0,269$). Полученный результат со снижением гомозиготного носительства G/G у больных пиодермией может быть связан с ослаблением влияния популяции Th17 на систему нейтрофилов и, как следствие, с повышенной предрасположенностью к кожным заболеваниям бактериальной этиологии.

При анализе полиморфизма генов TLR2, TLR4, TLR3, TLR9 были получены следующие результаты (табл. 2). Анализ распространенности генотипов генов TLR3, TLR9 по частоте встречаемости изучаемых генов у больных пиодермией по сравнению с контрольной группой не выявил достоверных различий. Тем не менее было констатировано снижение распространенности генотипа A/A и повышение частоты генотипа A/G полиморфизма (A-753G) гена TLR2 у пациентов с пиодермией по сравнению с контрольной группой, что может приводить к полному отсутствию ответа на липополисахариды и избирательному нарушению иммунных реакций против грамположительных бактерий.

Таблица 2

Частота генотипов полиморфизма генов цитокинов
и TLRs у больных пиодермией и контрольной группы

Полиморфизмы	Генотип	Группа		p , OR (95 %CI)
		контрольная ($n = 45$)	пиодермия ($n = 98$)	
IL-2 (T-330G)	TT	74,47 %	73,17 %	$p = 1,00$, 1,069 (0,439; 2,626)
	TG	4,26 %	4,88 %	$p = 1,00$, 0,867 (0,105; 5,824)
	GG	21,28 %	21,95 %	$p = 1,00$, 0,961 (0,367; 2,490)
IL-4 (C-589T)	CC	44,68 %	46,34 %	$p = 1,00$, 0,935 (0,427; 2,046)
	CT	51,06 %	48,78 %	$p = 0,856$, 1,096 (0,503; 2,390)
	TT	4,26 %	4,88 %	$p = 1,00$, 0,867 (0,105; 5,824)
IL-10 (G-1082A)	GG	34,04 %	36,59 %	$p = 0,850$, 0,895 (0,393; 2,026)
	GA	59,57 %	58,54 %	$p = 1,00$, 1,044 (0,472; 2,311)
	AA	6,38 %	4,88 %	$p = 0,705$, 1,330 (0,223; 7,477)
IL-17A (G-197A)	GG	46,81 %	36,59 %	$p = 0,269$, 1,525 (0,691; 3,371)
	GA	48,94 %	43,90 %	$p = 0,588$, 1,225 (0,560; 2,677)
	AA	4,26 %	19,51 %	$p = 0,017^*$, 0,183 (0,028; 0,896)
TLR2 (A-753G)	AA	61,70 %	26,83 %	$p = 0,000^*$, 4,394 (1,915; 10,168)
	AG	38,30 %	73,17 %	$p = 0,000^*$, 4,394 (1,915; 10,168)
TLR3 (P-И12L)	PP	38,30 %	39,02 %	$p = 1,00$, 0,970 (0,434; 2,160)
	PL	48,94 %	51,22 %	$p = 0,856$, 0,913 (0,418; 1,990)
	LL	12,77 %	9,76 %	$p = 0,770$, 1,354 (0,384; 4,698)
TLR4 (A- 299G)	AA	85,11 %	82,93 %	$p = 0,809$, 1,176 (0,400; 3,547)
	AG	14,89 %	17,07 %	$p = 0,809$, 1,176 (0,400; 3,547)
TLR9 (T-1237C)	TT	72,34 %	75,61 %	$p = 0,681$, 0,844 (0,347; 2,060)
	TC	27,66 %	24,39 %	$p = 0,681$, 0,844 (0,347; 2,060)

Примечание. * p – достоверность различий показателей больных пиодермией с контрольной группой ($p < 0,05$).

Заключение

Преобладание Th2 типа иммунного ответа и выявленные дефекты полиморфизма (G-197A) гена IL-17A и полиморфизма (A-753G) гена TLR2 у больных пиодермией внесут вклад в понимание иммуногенетических основ формирования заболевания для использования в клинической практике.

Библиографический список

1. **Тельнюк, Я. И.** Особенности функционирования иммунной системы больных хроническим рецидивирующим фурункулезом и влияние на нее некоторых иммуностимулирующих препаратов / Я. И. Тельнюк, Н. Х. Сетдикова, М. Н. Карсонова // Иммунология. – 2003. – Т. 24, № 1. – С. 20–23.
2. Иммунокорректирующая терапия хронического фурункулеза лица / Ф. Ф. Ягофаров, Д. Б. Козубаева, Г. Ж. Абдрахманова, Э. В. Обьедкова, Н. К. Кудайбергенова, О. А. Заворохина, И. М. Карыбжанов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – № 4. – С. 487–489.
3. **Калинина, Н. М.** Нарушения иммунитета при рецидивирующем фурункулезе / Н. М. Калинина // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 1. – С. 41–44.
4. **Тишкина, И. В.** Иммунологические аспекты в лечении хронических форм фурункулеза / И. В. Тишкина // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2008. – № 13. – С. 161–163.
5. **Calandra, T.** Macrophage migration inhibitory factor and host innate immune responses to microbes. / T. Calandra // Scand. J. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 35 (9). – P. 573–576. – DOI 10.1038/n ri 1200.
6. **Бекенова, Н. Б.** Ассоциация полиморфизмов генов IL1B (rs11436270), IL-10 (rs1800896), IL-17A (rs2275913, rs8193036) с инфекционными заболеваниями, в том числе и рожей / Н. Б. Бекенова, А. М. Гржибовский, Л. А. Муковозова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 4. – С. 104–118.
7. Клиническая и прогностическая значимость нарушений в системе врожденного иммунитета у больных некоторыми дерматозами и методы их коррекции с помощью бактериальных иммуномодуляторов / Е. В. Сорокина, С. А. Масюкова, Н. К. Ахматова, Г. А. Флакс, Е. Л. Чалая, А. Л. Головинов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 111–112.
8. **Галимова, Э. С.** Миссенс-мутация Gln 11 Leu гена Toll-подобного рецептора 7 и предрасположенность к псориазу / Э. С. Галимова, К. Кинго, С. Кокс // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 267–274. – DOI 10.15789/1563-0625-2017-3-267-274.
9. **Сорокина, Е. В.** Динамика экспрессии Толл-подобных рецепторов у больных хронической спонтанной крапивницей в ходе проведения терапии / Е. В. Сорокина, Н. К. Ахматова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 2. – С. 70–79.
10. Изучение роли полиморфизма генов толл-подобных рецепторов и цитокинов в патогенезе псориаза / В. А. Охлопков, О. В. Правдина, Е. Г. Поморгайло, О. В. Рогова, Е. В. Вильгельм, Е. А. Петрова // Омский научный вестник. – 2012. – № 108 (1). – С. 53–56.
11. **Akira, S.** Toll-like receptor signaling / S. Akira // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 38105–38108.
12. **Barrat, F.** Development of TLR inhibitors for the treatment of autoimmune diseases / F. Barrat, R. Coffman // J. Immunol. Rev. – 2008. – Vol. 223. – P. 271–283. – DOI 10.1111/j. 1600-065x 2008 00630.x

References

1. Tel'nyuk Ya. I., Setdikova N. Kh., Karsonova M. N. *Immunologiya* [Immunology]. 2003, vol. 24, no. 1, pp. 20–23. [In Russian]
2. Yagofarov F. F., Kozubaeva D. B., Abdrakhmanova G. Zh., Ob"edkova E. V., Kudaybergenova N. K., Zavorokhina O. A., Karybzhhanov I. M. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Kazakh National Medical University]. 2017, no. 4, pp. 487–489. [In Russian]
3. Kalinina N. M. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation]. 2003, no. 1, pp. 41–44. [In Russian]
4. Tishkina I. V. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* [Far Eastern journal of infectious pathology]. 2008, no. 13, pp. 161–163. [In Russian]
5. Calandra T. *Scand. J. Infect. Dis.* 2003, vol. 35 (9), pp. 573–576. DOI 10.1038/nri1200.
6. Bekenova N. B., Grzhibovskiy A. M., Mukovozova L. A. *Nauka i zdavookhranenie* [Science and health care]. 2016, no. 4, pp. 104–118. [In Russian]
7. Sorokina E. V., Masyukova S. A., Akhmatova N. K., Flaks G. A., Chalaya E. L., Golovinov A. L. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* [Russian journal of skin and venereal diseases]. 2016, vol. 19, no. 2, pp. 111–112. [In Russian]
8. Galimova E. S., Kingo K., Koks S. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology]. 2017, vol. 19, no. 3, pp. 267–274. DOI 10.15789/1563-0625-2017-3-267-274. [In Russian]
9. Sorokina E. V., Akhmatova N. K. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* [Immunopathology, allergology, infectology]. 2012, no. 2, pp. 70–79. [In Russian]
10. Okhlopov V. A., Pravdina O. V., Pomorgaylo E. G., Rogova O. V., Vil'gel'm E. V., Petrova E. A. *Omskiy nauchnyy vestnik* [Omsk scientific bulletin]. 2012, no. 108 (1), pp. 53–56. [In Russian]
11. Akira S. *J. Biol. Chem.* 2003, vol. 278, pp. 38105–38108.
12. Barrat F., Coffman R. *J. Immunol. Rev.* 2008, vol. 223, pp. 271–283. DOI 10.1111/j.1600-065x.2008.00630.x

Баранова Надежда Ивановна

доктор биологических наук, профессор,
заведующий Центральной научно-
исследовательской лабораторией,
Пензенский институт
усовершенствования врачей – филиал
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения дополнительного
профессионального образования
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А)

E-mail: baranova.nadezhda.2014@mail.ru

Baranova Nadezhda Ivanovna

Doctor of biological sciences, professor,
head of the Central Research Laboratory,
Penza Institute of Advanced Medical
Studies – branch of the Federal State
Government-financed Educational
Establishment of Additional Professional
Education “Russian Medical Academy
of Life-long Professional Learning”
of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation (8A, Stasova
street, Penza, Russia)

Алексеева Наталья Юрьевна

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой педиатрии
и неонатологии, Пензенский институт
усовершенствования врачей – филиал
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения дополнительного
профессионального образования
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А)

E-mail: baranova.nadezhda.2014@mail.ru

Alekseeva Nataliya Yur'evna

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of pediatrics and neonatology, Penza
Institute of Advanced Medical Studies –
branch of the Federal State Government-
financed Educational Establishment
of Additional Professional Education
“Russian Medical Academy of Life-long
Professional Learning” of the Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
(8A, Stasova street, Penza, Russia)

Микуляк Надежда Ивановна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой физиологии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: normphys@mail.ru

Mikulyak Nadezhda Ivanovna

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of human physiology, Medical Institute,
Penza State University (40, Krasnaya
street, Penza, Russia)

Образец цитирования:

Баранова, Н. И. Изучение роли полиморфизма генов цитокинов и Толл-подобных рецепторов в патогенезе пиодермии / Н. И. Баранова, Н. Ю. Алексеева, Н. И. Микуляк // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2020. – № 1 (53). – С. 102–110. – DOI 10.21685/2072-3032-2020-1-12.