

УДК 616.516–089.168.7:611.311

Применение генетических маркеров в прогнозировании развития и рецидива красного плоского лишая слизистой оболочки рта

Акмалова Г.М.¹, Чуйкин С.В.¹, Ронь Г.И.², Чернышева Н.Д.²,
Галимова Э.С.³, Гилязова И.Р.³, Хуснутдинова Э.К.^{3,4}

¹ ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Российская Федерация

³ Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, г. Уфа, Российская Федерация

⁴ Башкирский государственный университет, г. Уфа, Российская Федерация

Резюме

С целью выявления ассоциации гена интерлейкина 8 с развитием и прогрессированием красного плоского лишая слизистой оболочки рта (КПЛ СОР) с помощью ПЦР в режиме реального времени проведен анализ полиморфного локуса *rs4073* гена *IL-8* в группе больных (92 чел.) и здоровых индивидов (163 чел.) русской этнической принадлежности. Проведенное исследование установило значимость полиморфного локуса *rs4073* гена *IL-8* для развития красного плоского лишая, ассоциация с красным плоским лишаем была выявлена для генотипа *rs4073**T/T, который является генетическим маркером повышенного риска развития КПЛ слизистой оболочки рта, а генотип *rs4073**A/T является генетическим маркером пониженного риска развития эрозивно-язвенной формы ($p=0,016$, OR=0.40) и рецидивов заболевания ($p=0,02$, OR=0.33). Полученные результаты являются вкладом в понимание структуры наследственной предрасположенности к развитию красного плоского лишая.

Ключевые слова: красный плоский лишай слизистой оболочки рта (КПЛ СОР), ассоциация, аллель, генотип, хемокины, маркеры предрасположенности, рецидив.

Адрес для переписки:

Акмалова Гюзель Маратовна
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3
Тел. 8 (917) 4442087
E-mail: Akmalova-ekb@yandex.ru

Address for correspondence:

Akmalova Gjuzel' Maratovna
Bashkir State Medical University
450000, Ufa, Lenin st., 3
Phone: +7 (917) 4442087
E-mail: Akmalova-ekb@yandex.ru

Образец цитирования:

Акмалова Г.М., Чуйкин С.В., Ронь Г.И., Чернышева Н.Д., Галимова Э.С., Гилязова И.Р., Хуснутдинова Э.К.
«Применение генетических маркеров в прогнозировании развития и рецидива красного плоского лишая слизистой оболочки рта».
Проблемы стоматологии, 2016, Т. 12, № 1. С. 62-69
doi: 10.18481/2077-7566-2016-12-1-62-69
© Акмалова Г.М. и соавт., 2016

For citation:

Akmalova G. M., Chujkin S.V., Ron G.I., Chernysheva N.D., Galimova E.S., Gilyazova I.R., Khusnutdinova E.K.
«The use of genetic markers in predicting of oral lichen planus development and recurrence»
The actual problems in dentistry,
2016, Vol. 12, № 1, pp. 62-69
DOI: 10.18481/2077-7566-2016-12-1-62-69

The use of genetic markers in predicting of oral lichen planus development and recurrence

Akmalova G.M.,¹ Chujkin S.V.,¹ Ron` G.I.,² Chernysheva N.D.,²
Galimova E.S.,³ Gilyazova I.R.,³ Khusnutdinova E.K.^{3,4}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

³ Institute of biochemistry and genetics of Ufa science center, Russian Academy of Science, Ufa, Russian Federation

⁴ Bashkir State University, Ufa, Russian Federation

The summary

To reveal the association of the interleukin 8 (IL-8) gene with the development and progression of oral lichen planus (OLP) we performed RT-PCR analysis of *rs4073* polymorphism in the *IL-8* gene in 92 oral lichen planus patients and 163 healthy individuals of Russian ethnic origin from the Volga-Ural region of Russia. The investigation showed the importance of polymorphism *rs4073* of *IL-8* gene for oral lichen planus development. The disease was associated with genotype *rs4073**T/T which was found to be the genetic marker of high risk for oral lichen planus development, and *rs4073**A/T genotype — the genetic marker of low risk for erosive-ulcerous oral lichen planus form development ($p=0.016$, OR=0.40) and the disease recurrence ($p=0.02$, OR=0.33). The results obtained in the investigation make a significant contribution to understanding the structure of hereditary predisposition to oral lichen planus development.

Keywords: oral lichen planus (OLP), association, allele, genotype, chemokines, susceptibility markers, disease recurrence.

Красный плоский лишай слизистой оболочки рта (КПЛ СОР) является важной проблемой клинической дерматологии и стоматологии, что связано с тяжелым течением заболевания, низкой эффективностью существующей терапии и сложностью диагностики атипичных клинических форм [3, 17]. В общей структуре дерматологической заболеваемости красный плоский лишай (КПЛ) составляет 0,5–2%, среди болезней слизистой оболочки полости рта — около 35% [2]. Распространенность КПЛ среди других дерматозов за последние 30 лет увеличилась приблизительно в 2 раза. Заболевание чаще встречается у женщин, средний возраст его манифестации составляет около 40 лет.

Этиология КПЛ изучена недостаточно. Общеизвестно, что Т-клеточно-опосредованный иммунный ответ играет важную роль в патогенезе КПЛ [12, 19]. При КПЛ иммунный ответ характеризуется инфильтрацией Т-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой

оболочки и высвобождением хемокинов и цитокинов. Изменение уровней цитокинов в сыворотке крови, слюне и очагах поражения КПЛ у пациентов было описано многими исследователями [4, 10, 14]. Генетические факторы и факторы окружающей среды оказывают влияние на изменение уровня цитокинов в организме. Генетические вариации, приводящие к изменениям в структуре или экспрессии цитокинов, могут потенциально приводить к хроническим заболеваниям, повышая риск инфицирования [18]. Одними из наиболее частых генетических вариаций являются однонуклеотидные полиморфные варианты (SNP). Во всем мире проводятся исследования, направленные на поиск полиморфных вариантов генов, отвечающих за формирование предрасположенности к различным многофакторным заболеваниям [6]. Данные работы вносят большой вклад в понимание патогенеза заболеваний и играют важную роль для выбора тактики лечения. В мире существует множество работ, посвященных

идентификации генетических факторов риска развития красного плоского лишая, однако, работы, касающиеся роли цитокинов и хемокинов в развитии данного заболевания, немногочисленны [5, 6, 21]. Более того, мы не обнаружили ни одной российской работы, посвященной молекулярно-генетическому изучению КПЛ, и предполагаем, что подобные исследования ранее не проводились.

Выявление генетических маркеров, вовлеченных в патогенез КПЛ, будет вносить вклад в развитие фундаментальных представлений о патогенезе заболевания, иметь существенное значение для определения подходов к профилактике заболевания и разработки эффективных методов его терапии.

Целью данного исследования было изучение ассоциаций полиморфного варианта *rs4073* гена *IL8* с риском развития КПЛ у русских из Волго-Уральского региона России.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе лаборатории молекулярной генетики человека ИБГ УНЦ РАН (Уфа). В работе использованы образцы ДНК 92 неродственных индивидов, больных КПЛ, в возрасте от 32 до 78 лет (средний возраст $54 \pm 2,4$ года), проживающих в Волго-Уральском регионе. Все обследованные были русскими по этнической принадлежности и являлись пациентами стоматологической клиники Уральского государственного медицинского университета и клинической стоматологической поликлиники Башкирского государственного медицинского университета. Диагноз установлен на основании данных клинического, общелабораторного и дополнительных методов исследования. Контрольная группа состояла из 163 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту и этнической принадлежности с боль-

ными и не имеющихотягощенной наследственности по изучаемому заболеванию. У всех обследуемых лиц образцы периферической крови были получены с их информированного согласия.

В зависимости от формы заболевания пациенты были разделены на 3 группы: пациенты с типичной (24 человека), эрозивно-язвенной (43 человека), экссудативно-гиперемической (25 человек) формой КПЛ. Для исследования применяли стандартные методы молекулярно-генетического анализа. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом депротеинизации смесью фенола и хлороформа.

Генотипирование полиморфного локуса проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени (табл. 1) с использованием конкурирующих TaqMan-зондов на приборе CFX 96™ Real-Time Cyclor (BioRad, США). ПЦР синтез ДНК проводили в 10 мкл общего объема смеси, содержащей 2 мкл универсального буфера (670 мМ Tris-HCl (pH 8,8); 0,1 % Tween-20, 2 мМ dNTPs, 10 мМ праймеров, 5 мМ зондов), 0,2 мкл Taq-полимеразы и 30 нг геномной ДНК в следующих условиях: начальная денатурация 2 мин при 95°C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 94°C — 10 с, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°C — 1 мин (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции флуорофоров).

Анализ ассоциации проводили с использованием расчета показателя отношения шансов (OR). При всех использованных методах анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$. Для выявления ассоциации полиморфных локусов в различных моделях (аддитивной, доминантной, рецессивной, модели сверхдоминирования) использовали метод логистической регрессии, программу SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats-web>). Гипотезу о значимости независимых факторов про-

Таблица 1

Последовательности праймеров и зондов для проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени полиморфного локуса *rs4073* гена *IL-8*

Полиморфный локус	Локализация (ген)	Праймеры и зонды	Длина продукта
rs4073	IL-8	F GTCACATGGTACTATGATAA R GAGTCATCACACTTCCTA FAM-AAGCATACAATTGATAAT-BHQ-1 VIC-AAGCATACATTTGATAAT-BHQ-2	178 п. о.

веряли на основе коэффициента t-статистики и уровня значимости (p_{value}) для коэффициента t. Экспоненту отдельного коэффициента регрессии (β) интерпретировали как OR для логистической модели с расчетом 95%-го доверительного интервала (95%CI). Лучшую модель выбирали с использованием информационного критерия Акайке (AIC). Для каждого локуса, показавшего статистически значимые различия с контролем ($p_{adj} < 0.05$), выбирали модели с наименьшим значением AIC.

Результаты

В исследуемых группах с учетом этнической принадлежности, формы КПЛ и наличия/отсутствия рецидивов заболевания проведен анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs4073* гена *IL8*. В контрольной группе индивидов установлено соответствие характера распределения частот генотипов равновесию Харди — Вайнберга ($p_{x-b} > 0,05$).

Проведен анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs4073* гена *IL8* в группах больных КПЛ и в контрольной группе (табл. 2). В этнической группе русских выявлены статистически значимые различия между больными КПЛ и контрольной группой по частоте генотипов *rs4073*A/T* и *rs4073*T/T*. Так, у пациентов с КПЛ слизистой оболочки рта генотип *rs4073*T/T* встречался чаще (52%),

чем в соответствующей контрольной группе (37%) и являлся генетическим маркером повышенного риска развития заболевания ($p=0,04$; OR=1,78, 95%CI=1,03–3,11), в то время как генотип *rs4073*A/T*, напротив, был более частым в группе контроля (44%) по сравнению с группой больных (29%), демонстрируя протективный эффект в отношении развития данного заболевания у русских ($p=0,02$; OR=0,52, 95%CI=0,29–0,93). Частоты аллелей *rs4073*A* и *rs4073*T* отличались между исследованными группами статистически незначимо ($p > 0,05$).

Последующий анализ с использованием различных моделей показал достоверную ассоциацию локуса *rs4073* гена *IL8* с развитием КПЛ в модели сверхдоминирования ($p=0.017$, AIC=329.8; OR=0.52) (табл. 2).

Сравнительный анализ полиморфного локуса *rs4073* гена *IL8* в зависимости от формы заболевания и наличия/отсутствия рецидивов показал, что у пациентов с тяжелой эрозивно-язвенной формой КПЛ статистически значимо реже встречается генотип *rs4073*A/T*, являясь генетическим маркером пониженного риска развития данной формы КПЛ ($p=0,016$, OR=0.40, 95%CI=0.19–0.88)). Та же самая закономерность наблюдалась и при анализе групп пациентов с КПЛ с рецидивами заболевания по сравнению с пациентами без рецидивов, а также с контрольной группой: генотип *rs4073*A/T* являлся генетическим маркером пониженного риска развития реци-

Таблица 2

Ассоциация полиморфного локуса *rs4073* гена *IL-8* с предрасположенностью к КПЛ, отдельными формами, наличием рецидивов заболевания

Группа	Генотип модель	КПЛ абс (%)	Контроль абс (%)	P	OR	95%CI
КПЛ русские	Сверхдоминирование T/T + A/A A/T	65 (71,4%) 26 (28,6%)	92 (56,4%) 71 (43,6%)	0,017	0,52	0,30–0,90
Эрозивно-язвенная форма КПЛ	Сверхдоминирование T/T + A/A A/T	32 (76,2%) 10 (23,8)	92 (56,4%) 71 (43,6%)	0,016	0,40	0,19–0,88
Рецидивирующий КПЛ	Сверхдоминирование T/T + A/A A/T	48 (78,7%) 13 (21,3%)	16 (55,2%) 13 (44,8%)	0,02	0,33	0,13–0,87

Примечание: OR — отношение шансов, 95%CI — нижняя и верхняя граница 95% доверительного интервала для OR. Генетические модели и тесты, используемые при анализе ассоциации: аддитивная модель — аддитивный тест на дозу редкого аллеля (увеличение дозы редкого аллеля в ряду: гомозигота по частому аллелю (0) — гетерозигота (1) — гомозигота по редкому аллелю (2)); модель сверхдоминирования (соотношение гетерозиготного против совокупности гомозигот по частому и редкому аллелям); рецессивная модель (соотношение гомозигот по редкому аллелю против совокупности гетерозигот и гомозиготы по частому аллелю)

дивов КПЛ слизистой оболочки рта ($p=0,02$, $OR=0.33, 95\%CI=0.13-0.87$).

Обсуждение

Проведен анализ ассоциации полиморфного локуса *rs4073* гена *IL8* с риском развития КПЛ с учетом различных форм заболевания и наличия/отсутствия рецидивов. Показано, что данный полиморфный локус ассоциирован с риском развития КПЛ слизистой оболочки рта. Интерлейкин 8 является одним из ключевых медиаторов воспаления.

Ген, кодирующий белок IL-8, расположен на четвертой хромосоме, в области 4q13–21. В гене *IL-8* находятся многочисленные однонуклеотидные варианты, четыре из которых исследуются при воспалительных заболеваниях наиболее активно — это –845 T/C (*rs2227532*), — 738 T/A [16], — 251 A/T (*rs4073*) и +781 C/T (*rs2227306*). В данной работе для исследования был выбран полиморфный вариант *rs4073* гена *IL-8* в связи с тем, что он, как было установлено ранее, изменяет транскрипционную активность гена [9]. Аллельные варианты полиморфного варианта *rs4073* гена *IL8* по-разному влияют на экспрессию гена, приводя к продукции разного количества белка [1]. Однако существуют противоречивые данные относительно изменения транскрипционной активности, обусловленной наличием того или иного генотипа. В исследовании Z. Gyulai et al., 2004 сообщалось, что генотипы *rs4073*А/А* и *rs4073*Т/А* гена *IL8* ассоциированы с повышенной продукцией цитокина и детерминируют более выраженную воспалительную реакцию [7]. В работах Taguchi A. et al., 2005 и Hildebrand et al., 2007 сообщается, что аллель *rs4073*А* является высокопроизводительным аллелем, увеличивающим транскрипционную активность [8, 20]. В исследовании Lee et al., 2005, напротив, показано, что аллель *rs4073*Т* обуславливает транскрипционную активность в 2–5 раз превышающую таковую аллеля *rs4073*А* [11].

В настоящее время известно об ассоциации полиморфного варианта *rs4073* в гене *IL-8* с риском развития целого ряда заболеваний, причем в ряде работ сообщается, что с увеличением риска и неблагоприятным прогнозом ассоциированы аллель *rs4073*А* и генотип *rs4073*А/А* [8, 9, 20], но существуют также работы, свидетельствующие об ассо-

циации генотипа *rs4073*А/А* и аллеля *rs4073*А* с пониженным риском развития эрозивной формы КПЛ, что согласуется с результатами нашего исследования, в котором показано значительное снижение доли лиц с генотипом *rs4073*А/А* среди пациентов с КПЛ слизистой оболочки рта по сравнению со здоровым контролем, указывая на возможный протективный эффект данного генотипа в отношении риска развития КПЛ в целом, а также его отдельных форм (эрозивно-язвенной), в частности. Кроме того, пациенты, демонстрирующие рецидивы КПЛ, также имели более низкую частоту генотипа *rs4073*А/А* по сравнению с пациентами без рецидивов заболевания, предполагая протективную роль данного генотипа и в отношении развития рецидивов.

Интерлейкин-8 относится к цитокинам провоспалительного каскада и является самым ранним медиатором воспаления. Основная роль интерлейкина-8 состоит в хемотаксическом и активирующем воздействии на нейтрофилы: в дегрануляции и стимуляции лейкоцитов, а также в усилении миграции фагоцитов в место внедрения чужеродного микроорганизма и активации ими синтеза молекул адгезии. Как и другие цитокины, интерлейкин-8 является неизменным звеном биологической мультисистемы — цитокиновой сети, необходимой организму для осуществления межклеточных взаимодействий, что является основой поддержания клеточного гомеостаза. Показано, что этот хемокин играет важную роль при таких воспалительных и инфекционных заболеваниях, как псориаз, ревматоидный артрит, респираторный дистресс-синдром, менингит, острые формы некротизирующего панкреатита. Считается, что определение уровня интерлейкина-8 является информативным для прогнозирования тяжести таких заболеваний, как респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, бронхиальная астма [13, 15].

Вывод: учитывая биологическую роль интерлейкина 8, можно предположить его возможное влияние на предрасположенность к аутоиммунным и воспалительным заболеваниям, в частности, к КПЛ. Проведенный анализ ассоциации гена *IL-8* с развитием КПЛ позволил выявить, что полиморфный вариант *rs4073* гена *IL-8* ассоциирован с формированием, различными формами и риском развития рецидивов при КПЛ.

Литература

1. Агеева Е. С., Штыгашева О. В. Особенности ассоциации полиморфных маркеров -251T>А гена IL-8 и полиморфизм генов *Helicobacter pylori* у коренных и пришлых жителей Хакасии // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — №2 (84). — С. 9–12.
2. Анисимова И. В., Недосеко В. Б., Ломиашвили Л. М. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ. — М.: Медицинская книга, Изд-во «Стоматология», 2008. — 194 с.
3. Глазкова Ю. П. Иммуносупрессивная терапия в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и губ: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2013. — 22 с.
4. Abdel-Наq А., Kusnierz-Cabala В., Darczuk D. Interleukin-6 and neopterin levels in the serum and saliva of patients with Lichen planus and oral Lichen planus // J. Oral Pathol. Med. — 2014. — Vol. 43, №10. — P. 734–9. doi: 10.1111/jop. 12199. Epub 2014 Jun 16.
5. Adami G. R., Yeung A. C., Stucki G. et al. Gene expression based evidence of innate immune response activation in the epithelium with oral lichen planus // Arch. Oral. Biol. — 2014. — Vol. 59. — №3. — P. 354–61. doi: 10.1016/j. archoralbio. 2013.12.010.
6. Bai J., Lin M., Zeng X. Association of polymorphisms in the human IFN- γ and IL-4 gene with oral lichen planus: A study in an ethnic Chinese cohort // J. Interf. Cytokine Res. — 2008. — Vol. 28. — №6. — P. 351–358.
7. Gyulai Z., Klausz G., Tiszai A. et al. Genetic polymorphism of interleukin-8 (IL-8) is associated with *Helicobacter pylori* –induced duodenal ulcer // Eur. Cytokine Network. — 2004. — Vol. 15. — №4. — P. 353–358.
8. Hildebrand F., Stuhmann M., Van Griensven M. et al. Association of IL-8 –251A/T polymorphism with incidence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and IL-8 synthesis after multiple trauma // Cytokine. — 2007. — Vol. 37. — №3. — P. 192–199.
9. Hull J., Thomson A., Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families // Thorax. — 2000. — Vol. 55. — №12. — P. 1023–1027.
10. Kaur J., Jacobs R. Proinflammatory cytokine levels in oral lichen planus, oral leukoplakia, and oral submucous fibrosis // J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg. — 2015. — Vol. 41. — №4. — P. 171–175. doi: 10.5125/jkaoms. 2015.41.4.171.
11. Lee W., Tai D., Lan K. et al. The –251T allele of the interleukin-8 promoter is associated with increased risk of gastric carcinoma featuring diffuse-type histopathology in Chinese population // Clin. Cancer Res. — 2005. — Vol. 11. — №18. — P. 6431–6441.
12. Lodi G., Scully C., Carrozzo M. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodont. — 2005. — Vol. 100. — №2. — P. 40–51.
13. Lu A. Z., Wang L. B., Zhang M. Z., Zhang X. B. Association of interleukin 8 single nucleotide polymorphisms with the susceptibility to respiratory syncytial virus infection // ZhonghuaErKeZaZhi. — 2007. — Vol. 45. — №2. — P. 100–104.
14. Maehara T., Moriyama M., Kawano S. Cytokine profiles contribute to understanding the pathogenic difference between Good syndrome and oral lichen planus: two case reports and literature review // Medicine (Baltimore). — 2015. — Vol. 94. — №14. — P. 704. doi: 10.1097/MD. 0000000000000704
15. Puthothu B., Krueger M., Heinze J. et al. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections // Clin. Mol. Allergy. — 2006. — №4. — P. 2.
16. Rovin B. H., Lu L., Zhang X. L. A novel interleukin-8 polymorphism is associated with severe systemic lupus erythematosus nephritis // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62, №1. — P. 261–265.
17. Segura S. Evaluation of MYC status in oral lichen planus in patients with progression to oral squamous cell carcinoma // Br. J. Dermatol. — 2013. — Vol. 169. — №1. — P. 106–14. doi: 10.1111/bjd. 12303.
18. Smith A. J. Humphries Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality // Cytokine Growth Factor Reviews. — 2009. — Vol. 20. — №1. — P. 43–59.
19. Sugerma P. B., Savage N. W. The pathogenesis of oral lichen planus // Crit. Rev. Oral Biol. Med. — 2002. — Vol. 13. — №4. — P. 350–365.
20. Taguchi A., Ohmiya N., Shirai K. et al. Interleukin-8 promoter polymorphism increases the risk of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan // Cancer Epidemiol. Biomarker. Prevent. — 2012. — Vol. 14. — №11. — P. 2487–2493.

21. Wu T., Du R., Hong Y. et al. IL-1 alpha regulates CXCL1, CXCL10 and ICAM1 in network form in oral keratinocytes // Clin. Lab. — 2013. — Vol. 59. — № (9-10). — P. 1105–11.

References

1. Ageeva E.S., Shtygasheva O.V., Osobennosti associacii polimorfnyh markerov, 251T>A gena IL-8 i polimorfizm genov Helicobacterpylori u korenyh i prishlyh zhitelej Hakasii, Bjulleten, VSNC SO Russian Academy of Medicine Science, 2012, no. 2 (84). — Pp. 9–12
2. Anisimova I.V., Nedoseko V.B., Lomiashvili L.M., Klinika, diagnostika i lechenie zabojevanij slizistoj obolochki rta i gub., Moscow, Medicinskaja kniga, Izdatelstvvo «Stomatologija», 2008. — P. 194.
3. Glazkova Ju. P., Immunosuppressivnaja terapija v kompleksnom lechenii krasnogo ploskogo lishaja slizistoj obolochki polosti rta i gub: Avtoref, dissertation, Candidate of Medicine, Moscow, 2013. — P. 22.
4. Abdel-Haq A., Kusnierz-Cabala B., Darczuk D. Interleukin-6 and neopterin levels in the serum and saliva of patients with Lichen planus and oral Lichen planus // J. Oral Pathol. Med. — 2014. — Vol. 43. — № 10. — P. 734–9. doi: 10.1111/jop. 12199. Epub 2014 Jun 16.
5. Adami G.R., Yeung A.C., Stucki G. et al. Gene expression based evidence of innate immune response activation in the epithelium with oral lichen planus // Arch. Oral. Biol. — 2014. — Vol. 59. — № 3. — P. 354–61. doi: 10.1016/j. archoralbio. 2013.12.010.
6. Bai J., Lin M., Zeng X. Association of polymorphisms in the human IFN- γ and IL-4 gene with oral lichen planus: A study in an ethnic Chinese cohort // J. Interf. Cytokine Res. — 2008. — Vol. 28. — № 6. — P. 351–358.
7. Gyulai Z., Klausz G., Tiszai A. et al. Genetic polymorphism of interleukin-8 (IL-8) is associated with Helicobacter pylori –induced duodenal ulcer // Eur. Cytokine Network. — 2004. — Vol. 15. — № 4. — P. 353–358.
8. Hildebrand F., Stuhmann M., Van Griensven M. et al. Association of IL-8 –251A/T polymorphism with incidence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and IL-8 synthesis after multiple trauma // Cytokine. — 2007. — Vol. 37. — № 3. — P. 192–199.
9. Hull J., Thomson A., Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families // Thorax. — 2000. — Vol. 55. — № 12. — P. 1023–1027.
10. Kaur J., Jacobs R. Proinflammatory cytokine levels in oral lichen planus, oral leukoplakia, and oral submucous fibrosis // J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg. — 2015. — Vol. 41. — № 4. — P. 171–175. doi: 10.5125/jkaoms. 2015.41.4.171.
11. Lee W., Tai D., Lan K. et al. The –251T allele of the interleukin-8 promoter is associated with increased risk of gastric carcinoma featuring diffuse-type histopathology in Chinese population // Clin. Cancer Res. — 2005. — Vol. 11. — № 18. — P. 6431–6441.
12. Lodi G., Scully C., Carozzo M. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodont. — 2005. — Vol. 100. — № 2. — P. 40–51.
13. Lu A.Z., Wang L.B., Zhang M.Z., Zhang X.B. Association of interleukin 8 single nucleotide polymorphisms with the susceptibility to respiratory syncytial virus infection // ZhonghuaErKeZaZhi. — 2007. — Vol. 45. — № 2. — P. 100–104.
14. Maehara T., Moriyama M., Kawano S. Cytokine profiles contribute to understanding the pathogenic difference between Good syndrome and oral lichen planus: two case reports and literature review // Medicine (Baltimore). — 2015. — Vol. 94. — № 14. — P. 704. doi: 10.1097/MD. 0000000000000704
15. Puthothu B., Krueger M., Heinze J. et al. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections // Clin. Mol. Allergy. — 2006. — № 4. — P. 2.
16. Rovin B.H., Lu L., Zhang X.L. A novel interleukin-8 polymorphism is associated with severe systemic lupus erythematosus nephritis // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62, № 1. — P. 261–265.
17. Segura S. Evaluation of MYC status in oral lichen planus in patients with progression to oral squamous cell carcinoma // Br. J. Dermatol. — 2013. — Vol. 169. — № 1. — P. 106–14. doi: 10.1111/bjd. 12303.
18. Smith A. J. Humphries Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality // Cytokine Growth Factor Reviews. — 2009. — Vol. 20. — № 1. — P. 43–59.
19. Sugerma P.B., Savage N.W. The pathogenesis of oral lichen planus // Crit. Rev. Oral Biol. Med. — 2002. — Vol. 13. — № 4. — P. 350–365.

20. Taguchi A., Ohmiya N., Shirai K. et al. Interleukin-8 promoter polymorphism increases the risk of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan // *Cancer Epidemiol. Biomarker. Prevent.* — 2012. — Vol. 14. — № 11. — P. 2487–2493.
21. Wu T., Du R., Hong Y. et al. IL-1 alpha regulates CXCL1, CXCL10 and ICAM1 in network form in oral keratinocytes // *Clin. Lab.* — 2013. — Vol. 59. — № (9-10). — P. 1105–11.

Авторы:

Акмалова Г.М., к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, akmalova-ekb@yandex.ru

Чуйкин С.В., заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, декан стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, chuykin-cv@mail.ru

Ронь Г.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, ugma-zub@yandex.ru

Чернышева Н.Д., к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, ugma-zub@yandex.ru

Галимова Э.С., к.б.н., научный сотрудник Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, г. Уфа elya-4@yandex.ru

Гилязова И.Р., к.б.н., научный сотрудник Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, г. Уфа, gilyasova_irina@mail.ru

Хуснутдинова Э.К., д.б.н., профессор, зав. отделом Геномики Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, зав. кафедрой генетики и фундаментальной медицины БашГУ, г. Уфа, ekkh@anrb.ru

Autors:

Akmalova G.M., candidate of medical sciences, associate professor of pediatric dentistry and orthodontics with a course of EITI of the Bashkir state medical University, Ufa, Russian Federation, akmalova-ekb@yandex.ru

Chuykin S.V., honored doctor of Russia, M.D., professor, dean of the stomatological faculty of the Bashkir state medical University, Ufa, Russian Federation, chuykin-cv@mail.ru

Ron G. I., MD, professor, head of the Department of Therapeutic Dentistry of the Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation, ugma-zub@yandex.ru

Chernyshova N.D., candidate of medical sciences, associate professor in the Department of therapeutic dentistry of the Ural state medical University, Yekaterinburg, Russian Federation ugma-zub@yandex.ru

Galimova E.S., candidate of biology, research worker Institute of biochemistry and genetics of the Ufa science center, Russian Academy of Science, Ufa, Russian Federation, elya-4@yandex.ru

Gilyazova I.R., candidate of biology, research worker Institute of biochemistry and genetics of the Ufa science center, Russian Academy of Science, Ufa, Russian Federation, gilyasova_irina@mail.ru

Khusnutdinova E.K., biology Ph.D., professor, Head of Genome Department of EBG UNC Russian Science Academy, head of genetic and fundamental medicine cathedra of the Bashkir State University, Ufa, Russian Federation, ekkh@anrb.ru

Поступила 14.03.16
Принята к печати 15.03.16

Received 14.03.16
Accepted 15.03.16