

УДК 616-002.5-053.3.3/4-079.4

DOI: 10.34215/1609-1175-2023-2-48-53



## Прогнозирование ветряной оспы у взрослых

Т.А. Криволицкая<sup>1,2</sup>, А.Б. Макаров<sup>3</sup><sup>1</sup> Филиал № 2 1477 Военно-морского клинического госпиталя, Петропавловск-Камчатский, Россия<sup>2</sup> Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия<sup>3</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель:** оценка выявления носительства аллельного полиморфизма генов на заболевание ветряной оспой у взрослых. **Материалы и методы.** Обследован 201 военнослужащий по призыву европеоидной расы в возрасте от 19 до 24 лет, являющиеся уроженцами и проходящими службу в Забайкальском крае. Определение полиморфизма генов осуществлялось методом полимеразной цепной реакции. Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс». Статистическая обработка выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics Version 25.0 «International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14» (США). **Результаты.** Наибольшее прогностическое значение для ветряной оспы имеет *IL-10(G1082A)*, наименьшее – *TLR9(T1237C)*. Чаще ветряной оспой болеют взрослые с *IL-10(C819T)*; *IL-10(G1082A)* и *TLR9(A2848G)*. *TLR9(T1237C)* незначимый для ветряной оспы. *TT* и *TC IL-10(G1082A)*, *GA* и *AA TLR9(A2848G)*, *AG* и *GG IL-10(C819T)* – активаторы ветряной оспы. *AA IL-10(G1082A)*, *CC IL-10(C819T)*, *AA TLR9(A2848G)* – протекторы ветряной оспы. Создано приложение для Android, которое позволяет осуществлять раннюю диагностику и прогнозирование ветряной оспы у взрослых. **Заключение.** Гены *GA*, *AA IL-10(G1082A)*, и *TT*, *CT IL-10(C819T)*, и *AG*, *GG TLR9(A2848G)* предрасполагают к заболеванию ветряной оспой, а ген *AA TLR9(A2848G)* снижает вероятность развития заболевания. Основными прогностическими маркерами заболевания ветряной оспой у взрослых являются полиморфизмы генов *IL-10(G1082A)*, *TLR9(A2848G)*, *IL-10(C819T)*, посредством чего разработанная диагностическая модель позволяет осуществить прогнозирование и раннюю диагностику заболевания.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, ветряная оспа, заболевание, предрасположенность

Поступила: 12.12.22. Получена после доработки: 15.12.22, 03.01.23. Принята к публикации: 14.01.23

**Для цитирования:** Криволицкая Т.А., Макаров А.Б. Прогнозирование ветряной оспы у взрослых. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;2:48–53. doi: 10.34215/1609-1175-2023-2-48-53

**Для корреспонденции:** Криволицкая Татьяна Александровна – врач-инфекционист филиала № 2 1477 Военно-морского клинического госпиталя (683015, г. Петропавловск-Камчатский, ул. Аммональная падь); заочный аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии; ORCID: 0000-0003-4988-2414; тел. +7 (914) 360-81-88; e-mail: tat.beloz@yandex.ru

## Prediction of chickenpox in adults

Т.А. Krivolutskaya<sup>1,2</sup>, А.В. Makarov<sup>3</sup><sup>1</sup> Branch No.2 of the 1477 Naval Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Petropavlovsk-<sup>2</sup> Chita State Medical Academy, Chita, Russia; <sup>3</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

**Aim.** To evaluate the potential for detecting of gene allelic polymorphism for chickenpox in adults. **Materials and methods.** The examination involved 201 conscripted soldiers of Caucasian race, aged between 18 and 24, who were born in and served in Zabaykalsky Krai. Determination of gene polymorphism was carried out via polymerase chain reaction. Genomic DNA was extracted from whole blood leukocytes using DNA-Express reagent. IBM SPSS Statistics 25.0 (International Business Machines Corporation, License No. Z125-3301-14, USA) was used for statistical processing of the results. **Results.** *IL-10(G1082A)* obtains the highest predictive value for chickenpox, while *TLR9(T1237C)* – the lowest. More commonly, chickenpox affects adults with *IL-10(C819T)*, *IL-10(G1082A)* and *TLR9(A2848G)*. *TLR9(T1237C)* is insignificant for chickenpox. *TT* and *TC IL-10(G1082A)*, *GA* and *AA TLR9(A2848G)*, *AG* and *GG IL-10(C819T)* are activators of chickenpox. *AA IL-10(G1082A)*, *CC IL-10(C819T)*, *AA TLR9(A2848G)* are chickenpox protectors. Android app was created for prognosis and early diagnosis of chickenpox in adults. **Conclusion.** Genes *GA*, *AA IL-10(G1082A)*, and *TT*, *CT IL-10(C819T)*, as well as *AG*, *GG TLR9(A2848G)* predispose to chickenpox, and gene *AA TLR9(A2848G)* reduces the probability of developing the disease. Considering that, the main prognostic markers for chickenpox in adults are polymorphisms of genes *IL-10(G1082A)*, *TLR9(A2848G)*, *IL-10(C819T)*, the developed diagnostic model allows for the prediction and early diagnosis of the disease.

**Keywords:** gene polymorphism, chickenpox, disease, predisposition

Received 12 December 2022; Revised 15 December 2022, 3 January 2023; Accepted 14 January 2023

**For citation:** Krivolutskaya T.A., Makarov A.B. Prediction of chickenpox in adults. *Pacific Medical Journal*. 2023;2:48–53. doi: 10.34215/1609-1175-2023-2-48-53

**For correspondence:** Tatiana A. Krivolutskaya, Infectious diseases doctor of the Branch No. 2 1477 of the Naval Clinical Hospital (Ammonal Pad str., Petropavlovsk-Kamchatsky, 683015, Russian Federation); correspondence postgraduate student of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Chita State Medical Academy; ORCID: 0000-0003-4988-2414; tel.: +7 (914) 360-81-88; e-mail: tat.beloz@yandex.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно ветряной оспой заболевает около 60 млн человек [1]. Инфекцию вызывает вирус *Varicella zoster*. Заболевание характеризуется сложным многофакторным патогенезом с поражением иммунной системы, где ведущую роль играют уникальные свойства генома человека [2]. Особенности генотипа индивидуума влияют на восприимчивость и устойчивость к действию инфекционного агента [3, 4]. Потенциально ответственными за риск ветряной оспы можно считать несколько групп генов-кандидатов, которые показали свою предрасположенность в отношении влияния на иммунопатогенез заболевания [3, 4]. Современные исследования базируются на подходе поиска гена-кандидата в случае-контроль или когортных исследованиях с последующим установлением степени риска его носительства на заболевание ветряной оспой [5].

Цель исследования состояла в исследовании ассоциативно-прогностической связи носительства аллельного полиморфизма генов и заболевания ветряной оспой у взрослых.

---

#### Материалы и методы

---

Исследование выполнено в 2019–2020 гг. методом сплошной выборки. В основную группу вошли 105 мужчин (52,2%), проходящих стационарное лечение в инфекционном отделении военного госпиталя с ветряной оспой. Контрольная группа представлена 96 здоровыми военнослужащими по призыву (47,8%). Группы исследуемых сопоставимы по возрасту: для контроля возраст составлял 20,0 [20,0–20,5] года, в основной группе – 20,0 [19,9–20,2] года ( $U = 4546,5$ ,  $p = 0,22$ ).

Все мужчины прошли обследование (общеклиническое и молекулярно-генетическое). Для коррекции результатов исследования учитывались демографические и этнические критерии, а также наличие верифицированного диагноза «Ветряная оспа».

Критерии включения в исследование: молодые мужчины; уроженцы Забайкальского края; проходящие службу по призыву по месту рождения; европейская раса; возраст от 19 до 24 лет; добровольное участие в исследовании с оформлением письменного согласия. Критерии исключения из исследования: появление острых заболеваний и обострение хронической патологии; отказ от участия в научном исследовании.

Исследовательская работа выполнена в соответствии с приказом МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации: «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов» в ее пересмотренном варианте 2013 г., стандартами CONSORT и GCP. До включения в работу всех участников научного исследования ознакомили с целями, основными

положениями научной значимости проекта, после чего они письменно оформили свое согласие. Протокол исследования утвержден, исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол заседания № 92 от 29.10.2018 г.). Лабораторные исследования выполнены на базе Научно-исследовательского института молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (директор института – профессор, д.м.н. Ю.А. Витковский).

Объект исследования – цельная кровь и ее сыворотка/плазма. Взятие биологического материала пациентам производилось в период разгара ветряной оспы в первые сутки госпитализации; натощак или не ранее чем через 3 часа после приема пищи из локтевой вены одноразовой иглой в пробирки с КЗ-ЭДТА. Определение полиморфизма генов осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва) (амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс». Далее проводилась реакция амплификации с окрашенным 1% раствором бромистого этидия 2% агаром геле в проходящем ультрафиолетовом свете (HCR-Ehf) либо в режиме реального времени по кривым плавления (PCR-Rt) (амплификаторы Махугене, Германия; «ДТ-96», Россия) на геномной ДНК лейкоцитов периферической крови, выделенной с помощью набора реагентов «ДНК-экспресс кровь» (ООО НПФ «Литех»). Использовались комплекты реагентов и отдельные SNP-наборы (ООО НПФ «Литех», Москва; ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Детекцию продукта проводили в 3% агарозном геле. Полученные результаты оценивали согласно инструкции производителя.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для проведения сравнительной оценки номинальных данных использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона, который позволяет оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую исследуемую группу, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [6]. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий V Крамера. Учитывая проспективный анализ результатов (наличие или отсутствие ветряной оспы) и факторных признаков (полиморфизм генов), оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения относительного риска. Статистическая значимость относительного риска ( $p$ ) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала (95%

ДИ). Для оценки вероятности развития ветряной оспы использовали метод бинарной логистической регрессии [7]. Диагностическую ценность разработанной модели определяли путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней [8].

#### Результаты исследования

Произведен анализ некоторых полиморфизмов в исследуемой и группе контроля. При проведении анализа выявлены особенности (табл. 1).

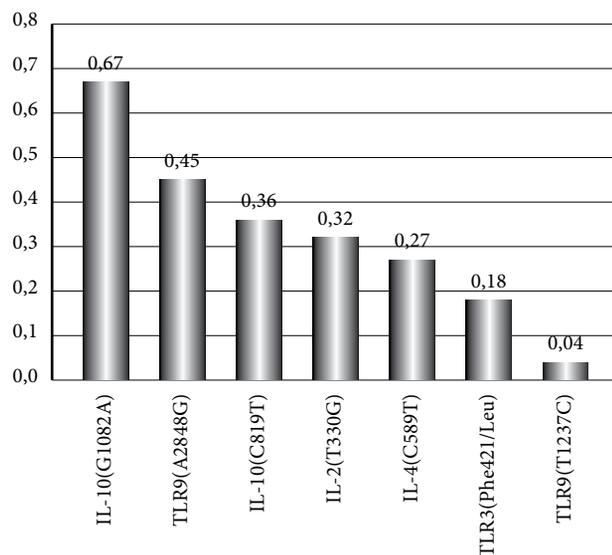


Рис. 1. Анализ взаимосвязи полиморфизмов некоторых генов с вероятностью заболевания ветряной оспой при контакте с возбудителем у молодых мужчин в Забайкальском крае.

Для полноты представления о роли полиморфизмов изучаемых генов в развитии ветряной оспы у молодых мужчин произведен анализ силы связи между фактором риска и исходом. Полученные данные наглядно свидетельствуют о существенной значимости *IL-10(G1082A)*, *IL-10(C819T)* и *TLR9(2848G)* в развитии ветряной оспы при контакте с возбудителем (рис. 1).

Наиболее значимыми полиморфизмами в заболевании ветряной оспой у взрослых при контакте с возбудителем также являются *IL-10(G1082A)*, *TLR9(A2848G)*, *IL-10(C819T)*. Указанные полиморфизмы соответствующих генов значительно увеличивают вероятность развития ветряной оспы при контакте с возбудителем (табл. 2).

Для построения модели прогнозирования заболевания ветряной оспы у взрослых при контакте с инфицированными использовали метод бинарной логистической регрессии.

В результате получено уравнение вида:

$$K = 1/(1 + e^{3,5 - 3,4 \times IL10(G1082A) - 1,6 \times IL10(C819T) - 2,0 \times TLR9(2848G)}),$$

где 3,5 – константа (регрессионный коэффициент  $b_0$ ); 3,4, 1,6 и 2,0 – нестандартизованные коэффициенты  $b$ ;  $e$  – основание натурального логарифма ( $e \approx 2,72$ ); *IL-10(G1082A)* – полиморфный вариант интерлейкина 10, принимающий значение 0 при генотипе GG, 1 – при GA, 2 – при AA; *IL-10(C819T)* – полиморфный вариант интерлейкина 10, принимающий значение 0 при генотипе TT, 1 – при генотипе TG, 2 – при генотипе GG;

Таблица 1

Частоты полиморфизмов некоторых генов интерлейкинов и толл-подобных рецепторов у молодых мужчин с ветряной оспой в Забайкальском крае

Полиморфизмы	Генотипы	Исследуемые группы		Тестовая статистика
		Контрольная группа, n = 96	Больные ветряной оспой, n = 105	
IL-2(T330G)	TT	18,8% (18/96)	21,0% (22/105)	$\chi^2 = 20,7$ , $df = 2$ , $p < 0,001$
	TG	50,0% (48/96)	72,4% (76/105)	
	GG	31,1% (30/96)	6,7% (7/105)	
IL-4(T589G)	CC	61,5% (59/96)	58,1% (61/105)	$\chi^2 = 14,2$ , $df = 2$ , $p < 0,001$
	CT	32,3% (31/96)	18,1% (19/105)	
	TT	6,3% (6/96)	23,8% (25/105)	
IL10 (G1082A)	GG	90,6% (87/96)	25,7% (27/105)	$\chi^2 = 89,9$ , $df = 2$ , $p < 0,001$
	GA	2,1% (2/96)	55,2% (58/105)	
	AA	7,3% (7/96)	19,0% (20/105)	
IL-10 (C819T)	TT	69,8% (67/96)	35,2% (37/105)	$\chi^2 = 26,6$ , $df = 2$ , $p < 0,001$
	TC	25,0% (24/96)	61,0% (64/105)	
	CC	5,2% (5/96)	9,8% (4/105)	
TLR3 (Phe421Leu)	PhePhe	60,4% (58/96)	75,2% (79/105)	$\chi^2 = 6,5$ , $df = 2$ , $p < 0,04$
	PheLeu	30,2% (29/96)	21,9% (23/105)	
	LeuLeu	9,4% (9/96)	2,9% (3/105)	
TLR9 (T1237C)	TT	75,0% (72/96)	76,2% (80/105)	$\chi^2 = 0,3$ , $df = 2$ , $p = 0,88$
	TC	28,8% (20/96)	2,1% (22/105)	
	CC	4,2% (4/96)	2,9% (3/105)	
TLR9 (A2848G)	AA	44,8% (43/96)	9,5% (10/105)	$\chi^2 = 40,1$ , $df = 2$ , $p < 0,001$
	AG	47,9% (49/96)	58,1% (61/105)	
	GG	7,3% (7/96)	32,4% (34/105)	

Таблица 2

Роль полиморфизмов генов интерлейкинов и толл-подобных рецепторов TLR9(A2848G) AG/GG, IL-10 (G1082A) GA/AA, IL-10 (C819T) TT/CT в заболевании ветряной оспой у молодых мужчин в Забайкальском крае

Полиморфизм генов	EER	CER	RR	95% CI	S	RRR	RD	Se	Sp	p
TLR9 (A2848G) AG/GG	0,64	0,19	3,40	1,92-6,02	0,29	2,40	0,45	0,91	0,45	0,001
IL-10 (G1082A) GA/AA	0,26	0,10	7,38	3,94-13,81	0,32	6,38	0,66	0,91	0,74	0,001
IL-10 (C819T) TT/CT	0,70	0,36	1,97	1,48-2,63	0,15	0,97	0,34	0,65	0,70	0,001

Примечание: EER – абсолютный риск в основной группе (группа больных ветряной оспой); CER – абсолютный риск в контрольной группе (группа здоровых); RR – относительный риск; CI 95% – 95%-ный доверительный интервал относительного риска; S – стандартная ошибка относительного риска; RRR – снижение относительного риска; RD – разность рисков; Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – значимость.

TLR9(2848G) – полиморфный вариант Toll-подобного рецептор TLR9, принимающий значение 0 при генотипе AA, 1 – при генотипе AG, 2 – при генотипе GG. При значении  $K \geq 0,5$  имеется высокая вероятность заболевания ветряной оспой при контакте с вирусом *Varicella zoster*, при  $K < 0,5$  – низкая.

Оценка информативности разработанной модели определена путем ROC-анализа (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой составляет 0,91 (95% ДИ 0,87–0,95),  $p < 0,001$ ; стандартная ошибка – 0,21; чувствительность – 0,89; специфичность – 0,79.

С учетом сложности необходимых расчетов для упрощения использования предлагаемой технологии в повседневной клинической практике создано приложение для Android в среде разработки Delphi (Delphi 10.3.3 Rio, Embarcadero, США), которое позволяет осуществлять раннюю диагностику и прогнозирование заболевания ветряной оспой у взрослых при контакте с возбудителем. В программе в режиме работы пользовательского окна вводят все необходимые для расчета данные: генотипы полиморфизма IL-10(G1082A) – GG, GA, AA; генотипы полиморфизма IL-10(C819T) – TT, TG, GG; генотипы полиморфизма TLR9(2848G) – AA, AG, GG. Результат расчета – определение риска заболевания ветряной оспой при контакте с *Varicella zoster virus* [9]. На примере пациента из исследуемой группы показана возможность реализации программы в клинической практике в виде калькулятора расчета рисков (рис. 3).

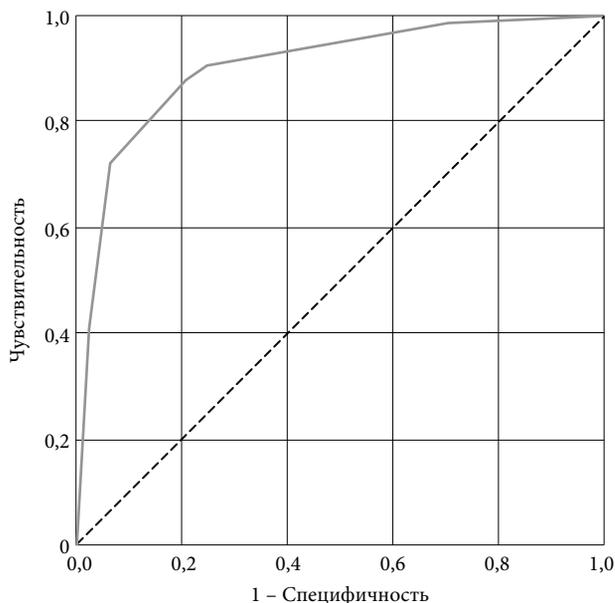


Рис. 2. Площадь под ROC-кривой для модели прогнозирования заболевания ветряной оспы у взрослых

Полногеномные исследования позволяют определить генетические варианты, способствующие развитию заболевания [10, 11]. В настоящее время активно развиваются генетические исследования в направлении прогнозирования соматических и инфекционных заболеваний, а также влияния на макроорганизм



Рис. 3. Пример результата расчета высокого (а) и низкого (б) риска заболевания ветряной оспой с помощью программы для ЭВМ.

генетически модифицированной терапии [12, 13]. Анализ ассоциаций полиморфизмов отдельных генов с развитием мультифакториальных заболеваний не всегда дает полное представление о механизмах формирования наследственной предрасположенности, так как в основе заболеваний лежат сложные молекулярные взаимодействия, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска развития патологического состояния для лечения и разработки мероприятий по профилактике [14, 15, 16]. Уровень экспрессии рецепторов в определенной степени зависит от аллельных вариантов полиморфных локусов, частота встречаемости которых может иметь значительные различия при патологических процессах [17].

При изучении вопроса влияния полиморфизма генов на заболевание ветряной оспой у взрослых посредством анализа современных баз данных установлено наличие единичных исследований в данном направлении. Так, исследователем Н.В. Онищенко и соавт. в 2018 году установлено, что генотип *TT IL-10(rs 1800872)* ассоциируется с образованием у больных ветряной оспой осложнений неврологического ( $\chi^2 = 4,75, p = 0,03$ ) и офтальмологического ( $\chi^2 = 14,75, p = 0,0001$ ) характера. Генотип *TG* гена *IL-10(rs 1800872)* ассоциируется с развитием осложнений за счет присоединения вторичной бактериальной микрофлоры ( $\chi^2 = 4,5, p = 0,03$ ) [18]. В 2020 году исследователь и соавт. продолжили исследование и установили, что генотип *TT* гена *IL-10(rs 1800872)* ассоциируется с тяжелым течением ветряной оспы у взрослых ( $p = 0,04$ ) и развитием гепатита ( $\chi^2 = 6,17, p = 0,01$ ) [19]. Научных работ по прогнозированию заболевания ветряной оспой при контакте с возбудителем посредством полиморфизмов промоторов интерлейкинов и толл-подобных рецепторов ранее не проводилось. Современными исследователями также не разрабатывались программы ЭВМ для прогнозирования этого инфекционного заболевания у взрослых.

В ходе исследования проанализированы статистические показатели полиморфизмов интерлейкинов и толл-подобных рецепторов, а также некоторых генотипов. Выявлено, что для улучшения реализации закономерностей инфекционного процесса необходима совокупность конкретных генов полиморфизмов промоторов *IL-10(C819T)*, *IL-10(G1082A)* и *TLR9(2848G)*, которые увеличивают вероятность заболевания ветряной оспой. Полученные результаты чувствительности и специфичности позволяют утверждать, что нами разработаны в достаточной степени адекватные нейросетевые модели для прогнозирования заболевания ветряной оспой у взрослых. Это позволяет предложить использовать данный метод в качестве альтернативы обязательной и вакцинации по эпидемиологическим показателям, что, в свою очередь, важно для организованных коллективов. Такая модификация противоэпидемических и профилактических мероприятий позволит оптимизировать процесс и сделать его направленным, а значит и максимально эффективным.

Преимущества использованного метода построения прогностических моделей с помощью искусственных нейронных сетей перед классическими методами позволяют решать обозначенные задачи [20].

#### Заключение

1. Гомо- и гетерозиготные варианты *GA, AA* гена *IL-10 (G1082A)*, гомо- и гетерозиготные варианты *TT, CT* гена *IL-10(C819T)* и гомо- и гетерозиготные варианты *AG, GG TLR9(A2848G)* предрасполагают к развитию ветряной оспы.
2. Носительство гомозиготного варианта *AA* гена *TLR9(A2848G)* снижает вероятность развития ветряной оспы.
3. Основными прогностическими маркерами заболевания «Ветряная оспа» у взрослых являются полиморфизмы генов *IL-10(G1082A)*, *TLR9(A2848G)*, *IL-10(C819T)*.
4. Разработанная диагностическая модель позволяет в короткие сроки осуществить прогнозирование и раннюю диагностику ветряной оспы для проведения своевременной диагностики и специфической профилактики в коллективах.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств в рамках утвержденного плана научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ.

#### Литература / References

1. Скрипченко Н.В., Фридман И.В., Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Вильниц А.А., Пульман Н.Ф., Горелик Е.Ю., Астапова А.В. Ветряная оспа в современных условиях: «тихая» эпидемия и возможности специфической профилактики. *Журнал поликлиника*. 2022;1:47–53. [Skrpichenko NV, Fridman IV, Ivanova GP, Vilnits AA, Pulman NF, Gorelik EYu, Astapova AV. Chicken-pox in present conditions: «silent» epidemics and possibilities of specific prophylaxis. *Polyclinic*. 2022;1:47–53. (In Russ.)].
2. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(1):84–95. [Simbirtsev AS. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):84–95. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-84-95
3. Баранов В.С. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия. *Медицинская генетика*. 2017;5:4–9. [Baranov VS. The evolution of predictive medicine. Old ideas, new concepts. *Medical genetics*. 2017;5:4–9 (In Russ.)].
4. Баранов В.С. Геномика и предиктивная медицина. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(4):14–28. [Baranov VS. Genomics and predictive medicine. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):14–28. (In Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28
5. Стамбовская Н.Н., Витковский Ю.А., Смоляков Ю.Н., Мартынов М.Ю., Говорин А.В. Ишемический инсульт – заболевание с высокой степенью генетической предрасположенности. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019;1: 91–101. [Stambovskaya NN, Vitkovsky YuN, Smolykov YuN, Mar-

- tynov MYu, Govorin AV. Ischemic stroke is a disease with a high degree of genetic prediction. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2019;1:91–101 (In Russ.). doi: 10.52485/19986173\_2019\_1\_91
6. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биометрических исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;1:151–63. [Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;1:151–63 (In Russ.). doi: 10.52485/19986173-2020-1-151]
  7. Мудров В.А. Алгоритмы регрессивного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;2:177–90. [Mudrov VA. Regression analysis algorithms in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;2:177–90 (In Russ.). doi: 10.52485/19986173-2020-2-177]
  8. Мудров В.А. Алгоритмы применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021;1:148–53. [Mudrov VA. ROC curve analysis algorithm in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2021;1:148–53 (In Russ.). doi: 10.52485/19986173-2021-1-148]
  9. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021619760 Российская Федерация. Программа для определения риска развития заболевания ветряной оспой у взрослых / Кривоуцкая Т.А., Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Мудров В.А.; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 202161887; дата поступления 07.06.2021; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 16.07.2021. – 1 с. [Certificate of state registration of the computer program No. 2021619760 Russian Federation. Program for determining the risk of developing chickenpox disease in adults / Krivolutskaya T.A., Emelyanova A.N., Emelyanov A.S., Mudrov V.A.; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Chita State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation. – No. 202161887; date of receipt 07.06.2021; date of state registration in the register of computer programs 16.07.2021. – 1 p.]
  10. Black M, Wang W, Wang W, Ischemic Stroke: From Next Generation Sequencing and GWAS to Community Genomics? *OMICS*. 2015;19(8):451–60 doi: 10.1089/omi.2015.0083
  11. Zhang Z, Su G, Guo J, Li J, Wu H, Wang M, Xie X. Pooled genetic analysis reveals an association of SNPs of only a few genes with risk predisposition to ischemic stroke in a Chinese population. *IUBMB Life*. 2015;67(3):170–4 doi: 10.1002/iub.13591
  12. Boehme A.K., Esenwa C., Elkind M.S. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–95. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
  13. Мишко М.Ю., Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А. Анализ межгенных взаимодействий, предрасполагающих к развитию подагры в популяции русских Забайкальского края. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;4:96–109. [Mishko MYu, Kushnarenko NN, Medvedeva TA. Analysis of intergenic interactions predisposing to gout among the Russian population of the Trans-Baikal territory. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;4:96–109 (In Russ.). doi: 10.52485/19986173\_2020\_4\_96]
  14. Mikhaylenko DS., Nemtsova MV, Bure IV. Genetic polymorphisms associated with rheumatoid arthritis development and antirheumatic therapy response. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(14):4911. doi: 10.3390/ijms21144911
  15. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Current Opinion in Rheumatology*. 2018;30(2):207–14.
  16. Сташкевич Д.С., Хромова Е.Б., Девальд И.В., Ходус Е.А., Бурмистрова А.Л. Расширенные гаплотипы на основе редких однонуклеотидных полиморфизмов TNFA и HLA DRB1 в ассоциации с ревматоидным артритом. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(4):555–62. [Stashkevich DS, Khromova EB, Devald IV, Khodus EA, Burmistrova AL. Extended haplotypes based on rare single nucleotide polymorphisms of TNFA and HLA DRB1 associated with rheumatoid arthritis. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(4):555–62 (In Russ.). doi: 10.46235/1028-7221-1053-EHB]
  17. Епифанцева Н.В., Витковский Ю.А., Емельянова А.Н. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при острых кишечных инфекциях. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(3):565–9. [Epifantseva NV, Vitkovsky YA, Emelyanova AN. Polymorphism of pro-inflammatory cytokine genes in acute intestinal infections. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(3):565–9 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-POP-1268]
  18. Онищенко Н.В., Рябоконе Ю.Ю., Рябоконе Е.В. Роль полиморфизма гена интерлейкина-10 (rs 1800872) в течении опоясывающего герпеса у взрослых. *Патология*. 2018;15(3):325–9. [Onishchenko NV, Riabokon YuYu, Riabokon OV. The role of interleukin-10 gene polymorphism (rs 1800872) in the course of herpes zoster in adults. *Pathology*. 2018;15(3):325–9 (In Russ.). doi: 10.14739/2310-1237.2018.3.151810]
  19. Онищенко Н. В., Рябоконе Ю. Ю., Абрамов А. В. Роль интерлейкина-10 и влияние полиморфизма гена, который его кодирует, в течении инфекций, вызванных вирусом varicella-zoster. *Запорожский медицинский журнал*. 2020;22(1):85–90. [Onishchenko NV, Riabokon YuYu, Abramov AV. The role of interleukin-10 and its encoding gene polymorphism influence on the course of infections caused by varicella-zoster virus. *Zaporozhye Medical Journal*. 2020;22(1):85–90 (In Russ.). doi: 10.14739/2310-1210. 2020.1.194518]
  20. Перова М.Д., Самохвалова Д.Д., Халафян А.А., Акиншина В.А. Определение относительного риска прогрессирования пародонтита с помощью нейросетевого моделирования: когортное ретроспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022;29(5):44–62. [Perova MD, Samochvalova DD, Khalafyan AA, Akinshina VA. Assessment of relative risk for periodontitis progression using neural network modeling: cohort retrospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022;29(5):44–62 (In Russ.). doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-5-44-62]