



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/00 (2018.08); G01N 33/48 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2018117402, 10.05.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.05.2018

Дата регистрации:
28.03.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 10.05.2018

(45) Опубликовано: 28.03.2019 Бюл. № 10

Адрес для переписки:

672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Читинская
медицинская академия, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Емельянов Артур Сергеевич (RU),
Витковский Юрий Антонович (RU),
Емельянова Альвина Николаевна (RU),
Пушкарев Борис Сергеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования Читинская государственная
медицинская академия Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2332847 С2, 10.09.2008.
А.П.Фролов и др. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ
СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
РАЗВИТИЯ НЕКРОТИЧЕСКОЙ
ФОРМЫ РОЖИ / Бюллетень ВСНЦ СО
РАМН, 2005, N 3(41), стр. 264-266. RU
2027189 С1, 20.01.1995.

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ РОЖИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к инфекционным болезням, терапии, медицинской генетике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития рожи. Способ прогнозирования развития рожи включает выделение ДНК из биологического материала, выявление SNP генов IL-1 β (G1473C), CD14 (C159T), TLR4 (Asp299Gly), при наличии одной из комбинаций генотипов:

-1473GC IL-1 β /-159TT CD14/-299AspAsp TLR4;
-1473GC IL-1 β /-159CC CD14/-299AspAsp TLR4;
-1473GC IL-1 β /-159CC CD14/-299AspGly TLR4;
-1473CC IL-1 β /-159TT CD14/-299AspAsp TLR4;
-1473CC IL-1 β /-159CT CD14/-299AspAsp TLR4;
-1473GG IL-1 β /-159TT CD14/-299AspAsp TLR4;
-1473GG IL-1 β /-159CT CD14/-299AspAsp TLR4;
-1473GG IL-1 β /-159CT CD14/-299AspGly TLR4
прогнозируют риск развития рожи. 2 табл., 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 33/00 (2018.08); *G01N 33/48* (2018.08)

(21)(22) Application: **2018117402, 10.05.2018**

(24) Effective date for property rights:
10.05.2018

Registration date:
28.03.2019

Priority:

(22) Date of filing: **10.05.2018**

(45) Date of publication: **28.03.2019** Bull. № 10

Mail address:

**672000, g. Chita, ul. Gorkogo, 39a, Chitinskaya
meditsinskaya akademiya, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Emelyanov Artur Sergeevich (RU),
Vitkovskij Yurij Antonovich (RU),
Emelyanova Alvina Nikolaevna (RU),
Pushkarev Boris Sergeevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya Chitinskaya gosudarstvennaya
meditsinskaya akademiya Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR FORECASTING THE RISK OF ERYSIPELAS DEVELOPMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to the field of medicine, namely to infectious diseases, therapy, medical genetics, and can be used to predict the risk of developing erysipelas. Method for predicting the development of erysipelas includes the isolation of DNA from biological material, the detection of SNP genes IL-1 β (G1473C), CD14 (C159T), TLR4 (Asp299Gly), if you have one of the combinations of genotypes: -1473GC IL-1 β /-159TT CD14/-299AspAsp TLR4; -1473GC IL-1 β /-159CC CD14/-299AspAsp TLR4;

-1473GC IL-1 β /-159CC CD14/-299AspGly TLR4;
-1473CC IL-1 β /-159TT CD14/-299AspAsp TLR4;
-1473CC IL-1 β /-159CT CD14/-299AspAsp TLR4;
-1473GG IL-1 β /-159TT CD14/-299AspAsp TLR4;
-1473GG IL-1 β /-159CT CD14/-299AspAsp TLR4;
-1473GG IL-1 β /-159CT CD14/-299AspGly TLR4
predict the risk of developing erysipelas.

EFFECT: proposed a method for predicting the development of erysipelas.

1 cl, 2 tbl, 3 ex

RU 2 683 314 C1

RU 2 683 314 C1

Изобретение относится к области медицины, а именно инфекционным болезням, терапии, медицинской генетике и может быть использовано для прогнозирования вероятности развития рожи.

Известно, что в структуре первичных форм стрептококкозов рожа занимает одно из доминирующих положений (4 место в структуре инфекционной патологии). Заболеваемость в России колеблется от 100 до 250 на 100 тыс. населения в год [3]. Эта нозология характеризуется стабильно высокой заболеваемостью, выраженной склонностью к рецидивированию (от 35 до 50%), частым нарушением лимфообращения, увеличением доли тяжелых геморрагических форм с замедленной репарацией в очаге воспаления, появлением трофических, долго незаживающих язв, развитием гнойно-воспалительных осложнений, слоновости, некрозов, абсцессов и др. [8, 14].

Таким образом, прогнозирование возможного развития данного заболевания является важным аспектом современной медицины [2].

Известен способ прогнозирования деструктивных форм рожи, в соответствии с которым проводят бактериоскопическое и цитоскопическое исследование экссудата пораженных мягких тканей, подсчитывают количество лейкоцитов и стрептококков в поле зрения, затем определяют соотношение их количества (коэффициент). При значении коэффициента < 1 прогнозируют развитие флегмонозной формы рожи, при значении коэффициента > 3 - некротическую форму заболевания [4].

Недостаток способа заключается в том, что его использование позволяет прогнозировать деструктивные формы рожи на фоне уже имеющегося заболевания.

Известен способ прогнозирования развития буллезной или геморрагической форм рожи, согласно которому у пациентов в начальном периоде заболевания определяют ряд показателей оксидантно-антиоксидантной системы крови: гидроперекиси липидов (ГПЛ) плазмы, малоновой диальдегид (МДА) сыворотки, общую пероксидазную активность сыворотки (ОПАС), сывороточную каталазу (К) и плазменную супероксиддисмутазу (СОД) с последующим расчетом величины оксидантно-антиоксидантного коэффициента (ОАК) по формуле:

$$\text{ОАК(у.е.)} = \frac{\frac{\text{ГПЛ}_Б}{\text{ГПЛ}_{ЗД}} \cdot \frac{\text{МДА}_Б}{\text{МДА}_{ЗД}} \cdot \frac{\text{ОПА}_Б}{\text{ОПА}_{ЗД}}}{\frac{\text{СОД}_Б}{\text{СОД}_{ЗД}} \cdot \frac{\text{К}_Б}{\text{К}_{ЗД}}},$$

где ГПЛ_Б, МДА_Б, ОПА_Б, СОД_Б, К_Б - значения исследованных биохимических показателей у больных рожей; ГПЛ_{ЗД}, МДА_{ЗД}, ОПА_{ЗД}, СОД_{ЗД}, К_{ЗД} - значения тех же показателей у здоровых людей.

При величине ОАК более 2,0 у.е. прогнозируют развитие в ближайшие сутки буллезной или геморрагической рожи [6].

Способ позволяет прогнозировать только буллезную или геморрагическую формы рожи в момент состоявшегося заболевания и не может быть использован для больных с другими формами заболевания. Кроме этого, способ трудоемок и технически сложно выполним, так как связан с рядом сложных биохимических методик, увеличивающих себестоимость метода.

Известен способ прогнозирования течения рожи путем определения в сыворотке крови пациентов содержание фактора некроза опухолей альфа в разгар болезни и на фоне клинического выздоровления. При снижении уровня TNF α в сравнении с исходным в 4-5 раз прогнозируют стойкую ремиссию, а при его сохранении или повышении - рецидив заболевания и/или формирование хронического лимфостаза [5].

Способ в большей степени дает оценку характера течения уже возникшего процесса и не позволяет оценить вероятность развития заболевания до проявления клинических синдромов.

Известен способ прогнозирования риска развития инфекционного эндокардита, взятый в качестве прототипа. Для прогнозирования проводят генотипирование по полиморфному локусу I462V гена CYP1A1 и по полиморфному локусу I105V гена глутатион-S-трансферазы Пи1 GSTP1, и при выявлении носительства сочетания генотипов CYP1A1 I462I и GSTP1 I105V у их носителей прогнозируют риск развития инфекционного эндокардита [7].

Способ позволяет прогнозировать риск развития воспалительного процесса стрептококковой этиологии на основании комбинаций полиморфных вариантов генов. Ограничение использования способа-прототипа состоит в том, что он не может быть применим для прогнозирования риска развития рожи, т.к. разработан для прогноза воспалительных осложнений сердечно-сосудистой системы.

Для расширения диапазона прогнозирования инфекционных заболеваний определяют полиморфизм генов - IL-1 β (G1473C), CD 14 (C159T), TLR4 (Asp299Gly), и при наличии одной из комбинаций генотипов: -1473GC IL-1 β / -159TT CD14 / -299AspAsp TLR4; -1473GC IL-1 β / -159CC CD14 / -299AspAsp TLR4; -1473GC IL-1 β / -159CC CD14 / -299AspGly TLR4; -1473CC IL-1 β / -159TT CD14 / -299AspAsp TLR4; -1473CC IL-1 β / -159CT CD14 / -299AspAsp TLR4; -1473GG IL-1 β / -159TT CD14 / -299AspAsp TLR4; -1473GG IL-1 β / -159CT CD14 / -299AspAsp TLR4; -1473GG IL-1 β / -159CT CD 14 / -299AspGly TLR4 - прогнозируют риск развития рожи.

Способ осуществляют следующим образом:

Осуществляют выделение ДНК из образцов биологического материала (венозная кровь, буккальный эпителий) относительно здорового человека термокоагуляционным методом с использованием коммерческого набора реагентов «ДНК-Экспресс» (Литех, Россия) согласно инструкции производителя. Полученный супернатант используют в качестве исследуемого образца ДНК. Для исследования выбирают точковую мутацию IL-1 β в позиции 1473 (G>C), мутацию CD 14 в позиции 159 (C>T) и мутацию TLR4 в позиции 299 (Asp>Gly). Амплификацию фрагмента исследуемых генов проводят в термоциклере (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск) с использованием наборов реагентов SNP-экспресс (Литех, Россия) согласно инструкции производителя. Детекцию продуктов амплификации аллельных вариантов проводят методом горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем в ультрафиолетовом свете.

Выявление ассоциации сочетания генетических вариантов, связанных с развитием рожи, проводят методом MDR (Multifactor Dimensionality Reduction или многофакторное уменьшение размерности). Моделирование генетических взаимодействий высокого порядка позволяет оценить вклад каждого из исследуемых генотипов, учитывая как снижающие, так и усиливающие влияния отдельных маркеров на возникновение заболевания. Вклад каждого гена и/или их взаимодействия оценивается величиной энтропии H (величиной информации, снятой неопределенности в терминах теории информации), выраженной в %, где 100% - генотип однозначно определяет, к какому классу (больных или здоровых) относится индивид, соответственно 0% - генотип не играет никакой роли в предрасположенности к заболеванию. Путем многократного перекрестного пересчета вводимых первичных данных в MDR выбирают оптимальную модель ген-генного взаимодействия, позволяющую с высокой точностью предсказать человеку наличие или отсутствие предрасположенности к определенному заболеванию.

Для каждой из этих моделей определяют сбалансированную точность (Balanced Accuracy, Bal. Acc), исходя из специфичности (Specificity, Sp) и чувствительности (Sensitivity, Se), отражающую не только возможность предсказания того или иного события (в частности, наличия или отсутствия заболевания), но и вероятность (точность) развития данного события [14]. Для оценки вероятности развития события рассчитывают показатель отношения шансов (odds ratio - OR) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI). Статистически значимыми считают различия при $p < 0,05$.

В анализе ассоциаций выявляют лучшие модели комбинаций генотипов для изучаемых SNP со значимыми показателями отношения шансов по критерию χ^2 при тестировании ($p < 0,05$). Модель с максимальной сбалансированной точностью (Bal. Acc.=89%), чувствительностью (Se=84%), специфичностью (Sp=93%), воспроизводимостью результата 10/10 - комбинация полиморфных вариантов генов IL-1 β (G1473C), CD 14 (C159T), TLR4 (Asp299Gly) ($\chi^2=12,11$, $p=0,0005$, OR=38,7), увеличивающая риск развития рожи, в среднем, в 38,7 раза (таблица 1).

Таблица 1

Модель Multifactor Dimensionality Reduction для прогнозирования рожи

| Модель | Баланс точности кросс-валидации подготовки | Баланс точности кросс-валидации тестирования | Взаимосогласованность кросс-валидации |
|--|--|--|---------------------------------------|
| <i>IL-1β (G1473C), CD14 (C159T), TLR4 (Asp299Gly)</i> | 0,9082 | 0,8912 | 10/10 |

Результат моделирования взаимодействий исследуемых генов представлен в таблице 2. Выявленные комбинации генотипов отражают степень риска развития заболевания.

Таблица 2

Отношение шансов (OR) генетической предрасположенности к роже для модели *IL-1 β* (G1473C), *CD14* (C159T), *TLR4* (Asp299Gly)

| Комбинация генотипов SNP <i>IL-1β</i> (G1473C), <i>CD14</i> (C159T), <i>TLR4</i> (Asp299Gly) | OR | Предрасположенность к роже (0-нет; 1-есть) |
|---|----------|---|
| <i>G/C, T/T, Asp/Asp</i> | ∞ | 1 |
| <i>G/C, T/T, Asp/Gly</i> | 0,0 | 0 |
| <i>G/C, C/T, Asp/Asp</i> | 18,0 | 1 |
| <i>G/C, C/T, Asp/Gly</i> | 0,1111 | 0 |
| <i>G/C, C/T, Gly/Gly</i> | 0,0 | 0 |
| <i>G/C, C/C, Asp/Asp</i> | ∞ | 1 |
| <i>G/C, C/C, Asp/Gly</i> | ∞ | 1 |
| <i>C/C, T/T, Asp/Asp</i> | ∞ | 1 |
| <i>C/C, T/T, Gly/Gly</i> | 0,0 | 0 |
| <i>C/C, C/T, Asp/Asp</i> | ∞ | 1 |
| <i>C/C, C/T, Asp/Gly</i> | 1,0 | 0 |
| <i>C/C, C/C, Asp/Asp</i> | 11,0 | 1 |
| <i>C/C, C/C, Asp/Gly</i> | 1,0 | 0 |
| <i>G/G, T/T, Asp/Asp</i> | ∞ | 1 |
| <i>G/G, C/T, Asp/Asp</i> | ∞ | 1 |
| <i>G/G, C/T, Asp/Gly</i> | ∞ | 1 |
| <i>G/G, C/C, Asp/Asp</i> | 0,2558 | 0 |
| <i>G/G, C/C, Asp/Gly</i> | 0,0833 | 0 |
| <i>G/G, C/C, Gly/Gly</i> | 0,0 | 0 |

С риском развития рожи ассоциированы следующие сочетания полиморфных вариантов:

-1473GC IL-1 β / -159TT CD14 / -299AspAsp TLR4;
 -1473GC IL-1 β / -159CC CD14 / -299AspAsp TLR4;
 5 -1473GC IL-1 β / -159CC CD14 / -299AspGly TLR4;
 -1473CC IL-1 β / -159TT CD14 / -299AspAsp TLR4;
 -1473CC IL-1 β / -159CT CD14 / -299AspAsp TLR4;
 10 -1473GG IL-1 β / -159TT CD14 / -299AspAsp TLR4;
 -1473GG IL-1 β / -159CT CD14 / -299AspAsp TLR4;
 -1473GG IL-1 β / -159CT CD14 / -299AspGly TLR4;

15 Аллельные варианты генов IL-1 β (G1473C), CD14 (C159T), TLR4 (Asp299Gly) были отобраны с учетом их патогенетического вклада в развитие инфекционных процессов бактериальной этиологии [11].

Известно, что для рожи характерен высокий уровень провоспалительного цитокина IL-1 β , что, по-видимому, носит благоприятный характер, поскольку способствует
 20 развитию адаптивного клеточно-опосредованного иммунного ответа, в котором клеткам Лангерганса принадлежит ведущее значение [3]. Интерлейкин 1 продуцируется макрофагами в ответ на стимуляцию антигенами β -гемолитического стрептококка группы А. Он усиливает миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, отвечающих за реализацию местной защитной реакции силами факторов врожденного иммунитета - фагоцитоза, высвобождения дефенсинов и др. В ответ на стимуляцию интерлейкина 1
 25 макрофаги выделяют гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, который амплифицирует нейтрофильный ответ [8]. Молекулярный эффект клеток на действие IL-1 β обуславливает разнообразие патогенетических механизмов, направленных на ограничение патологического очага и санацию [10]. Можно
 30 предположить, что качественное изменение структуры молекулы IL-1 β приводит к снижению концентрации, что в свою очередь приводит к ослаблению местных клеточных и гуморальных механизмов защиты. Низкие значения концентрации интерлейкина 1 могут не обеспечивать достаточную реализацию саногенных механизмов [8]. Известно, что трансмембранные Toll-подобные рецепторы являются ключевыми сенсорами PAMP
 35 инфекционных агентов и DAMP макроорганизма, функционирование которых предопределяет развитие процесса воспаления и иммунного ответа. Бактериальный липополисахарид, реагируя с CD 14 и TLR4, индуцирует сигнальный путь активации, связанный с появлением фактора NF- κ B и митоген-активируемой протеинкиназы. Дендритные клетки продуцируют провоспалительные цитокины, в том числе IL-12,
 40 IL-6 и TNF α , а также экспрессируют поверхностные маркеры CD80/86, CD40 и молекулы МНС II [13]. Полиморфные варианты молекул TLR4 и связанные с ним молекулы CD 14 определяют разное сродство с антигеном ЛПС, что сказывается на результатах активации клеток [1]. Точечный полиморфизм Toll-подобного рецептора-4 также связан с восприимчивостью к инфекционному агенту и риском развития воспалительных
 45 процессов [2].

Прогностическая значимость исследования повышается при включении аллельных вариантов нескольких функциональных групп генов первичного звена иммунопатогенеза. Полиморфизмы таких генов образуют различные комбинации, усиливающие/ослабляющие эффект какого-либо отдельного генетического

полиморфизма [9].

Способ прогнозирования развития рожи иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

Донор К., русский, 52 года.

5 Для проведения анализа у относительно здорового донора была взята венозная кровь, выполнено генотипирование ДНК-маркеров по полиморфным локусам -1473GC гена IL-1 β , -159CT гена CD14, -299AspGly гена TLR4. В результате выявлено следующее сочетание исследуемых полиморфизмов генов: -1473GC IL-1 β / -159TT CD14 / -299AspAsp TLR4. Наличие этой комбинации генотипов позволяет прогнозировать высокий риск

10 развития рожи.

Данный мужчина включен в группу риска развития рожи, и ему назначен комплекс профилактических мероприятий (иммунокорректирующая терапия, сезонная антибиотикопрофилактика). Катамнез прослежен в течение 3 лет, в период которого зарегистрирован случай рожи (первичная рожа левого колена и бедра, эритематозной

15 формы, средней степени тяжести) в результате не соблюдения профилактических рекомендаций.

Пример 2.

Донор В., русская, 50 лет.

20 Для проведения анализа у донора был взят буккальный соскоб, выполнено генотипирование ДНК-маркеров по полиморфным локусам -1473GC гена IL-1 β , -159CT гена CD14, -299AspGly гена TLR4. В результате выявлено сочетание исследуемых полиморфизмов генов: -1473GC IL-1 β / -159TT CD14 / -299AspGly TLR4. Наличие этой комбинации генотипов позволяет предполагать низкий риск развития рожи. Катамнез прослежен в течение 3 лет - эпизодов рожи не отмечалось.

25 Пример 3.

Пациентка Н., русская, 48 лет.

Для проведения анализа у пациентки была взята венозная кровь, выполнено генотипирование ДНК-маркеров по полиморфным локусам -1473G/C гена IL-1 β , -159C/T гена CD14, -299Asp/Gly гена TLR4. В результате выявлено следующее сочетание

30 исследуемых полиморфизмов генов: -1473GC IL-1 β / -159CC CD14 / -299AspAsp TLR4. Наличие этой комбинации генотипов позволяет прогнозировать высокий риск развития рожи. В дальнейшем на основании клинико-anamnestических данных согласно верификации В.Л. Черкасова установлен клинический диагноз: первичная рожа правой голени, эритематозно-буллезная форма, средней степени тяжести.

35 Использование данного способа для выявления сочетаний генотипов риска развития рожи на доклинической стадии заболевания повысит достоверность прогнозирования развития рожи, что положительно скажется на лечебно-профилактических и диагностических мероприятиях данного инфекционного процесса.

Источники информации

40 1. Генетический полиморфизм CD 14, TNF α и FCGR2A у больных гриппом А H1N1 в Забайкальском крае / А.А. Петров [и др.] // Медицинская иммунология. - 2011. - №1. - С. 83-86.

2. Генетический полиморфизм Toll-подобного рецептора-4 у больных рожей / А.С. Емельянов [и др.] // Молекулярная медицина. - 2017. - Т. 15. - №5. - С. 54-57.

45 3. Емельянова, А.Н. Рожа (патогенез, особенности течения) / А.Н. Емельянова, Ю.А. Витковский // Томск: Иван Федоров. - 2014. - 132 с.

4. Патент RU 2000113591, МПК G01N 33/48. Способ прогнозирования развития деструктивных форм рожи / А.П. Фролов, Л.Н. Воробьева; ФГБОУ ВО "Иркутский

государственный медицинский университет" Минздрава РФ; Заявлено 26.05.2000; Опубликовано 20.05.2002.

5 5. Патент RU 2027189, МПК G01N 33/52. Способ прогнозирования течения рожи / А.В. Панютин, Е.А. Панютин, В.А. Крапивин, П.К. Зубрицкий, Р.Р. Давыдов, Р.Х. Чилингиоров. Заявлено 28.11.1991. Опубликовано 20.01.1995.

6. Патент RU 2148258, МПК G01N 33/52. Способ прогноза развития буллезной и геморрагической форм рожи / Ю.М. Амбалов, В.П. Кузнецов. Заявлено 19.01.1999; Опубликовано 27.04.2000.

10 7. Патент RU 2617060, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования риска развития инфекционного эндокардита / Н.В. Мальцева, Т.А. Лапутенко, Я.А. Горбатовский, О.Ф. Лыкова, В.А. Панченко, М.Е. Батаева; ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Заявлено 03.12.2015; Опубликовано 19.04.2017.

15 8. Полиморфизм промотора гена IL1B (G1473C) и его влияние на содержание интерлейкина 1 в крови больных рожей / А.С. Емельянов [и др.] // Медицинская генетика. - 2017. - №8. - С. 32-35.

9. Симбирцев, А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, Ф.Ю. Громова // Цитокины и воспаление.-2005.-№1. - С. 3-10.

20 10. Bardoel, B.W. Molecular battle between host and bacterium: recognition in innate immunity / B.W. Bardoel, J.A. Strijp // J. Mol. Recognit. - 2011. - №6. - С. 1077-1086.

11. Differences in Toll-like receptor expression and cytokine production after stimulation with heat-killed Gram-positive and Gram-negative bacteria / O. Beran [et al.] // Folia Microbiologica. - 2011. - №3. - P. 283-287.

25 12. Hahn L.W., Ritchie M.D., Moore J.H. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene-gene and gene-environment interactions // Bioinformatics. - 2003. - Vol.19, №3. - P. 376-382.

13. Li, H. Streptococcus mutans wall-associated protein A promotes TLR4-induced dendritic cell maturation / H. Li, D. Wang // Scandinavian Journal Of Immunology. - 2014. - №2. - P. 121-126.

30 14. Recurrent erysipelas - risk factors and clinical presentation / M. Inghammar [et al.] // BMC Infectious Diseases. - 2014. - №14. - P. 1-6.

(57) Формула изобретения

35 Способ прогнозирования развития рожи, включающий выделение ДНК из биологического материала, определение генетического полиморфизма, отличающийся тем, что выявляют SNP генов IL-1 β (G1473C), CD14 (C159T), TLR4 (Asp299Gly), и при наличии одной из комбинаций генотипов: -1473GC IL-1 β /-159TT CD14/-299AspAsp TLR4; -1473GC IL-1 β /-159CC CD14/-299AspAsp TLR4; -1473GC IL-1 β /-159CC CD14/-299AspGly TLR4; -1473CC IL-1 β /-159TT CD14/-299AspAsp TLR4; -1473CC IL-1 β /-159CT CD14/-299AspAsp TLR4; -1473GG IL-1 β /-159TT CD14/-299AspAsp TLR4; -1473GG IL-1 β /-159CT CD14/-299AspAsp TLR4; -1473GG IL-1 β /-159CT CD14/-299AspGly TLR4 прогнозируют риск развития рожи.