

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н.Д.РАГИМОВА

Научно-Исследовательский Институт Педиатрии имени К.Я.Фараджевой

На современном этапе поиска и изучения генов-маркеров предрасположенности (резистентности) к различным болезням важное место занимает полиморфизм генов цитокинов, являющихся медиаторами воспаления. Одной из важнейших задач в раскрытии патогенетических звеньев инициации и течения заболеваний, является определение болезни на ранних сроках развития и предрасположенности к ним [1].

Цитокины являются эндогенными иммуномодуляторами, имеют универсальное действие и практически участвуют во всех звеньях регуляции организма. Цитокины по сравнению с экзогенными модуляторами (бактериального, химического происхождения) оказывают эффекты через специфические рецепторы и являются естественными регуляторами активности клеток. Эти свойства цитокинов обуславливают перспективы их применения в лечении, профилактике иммунопатологических заболеваний, поскольку они принимают активное участие в формировании врожденного и приобретенного иммунитета.

Индивидуальная восприимчивость к инфекциям определяется патогенностью микроорганизма, факторами окружающей среды и генотипическими свойствами организма. При внедрении патогенов специфичность иммунологических реакций, характер протекания воспалительного ответа определяется различиями в генах, контролирую-

щих защитные реакции организма. При этом первостепенную роль играют регуляторные регионы генов, обеспечивающие синтез медиаторов – цитокинов. Наиболее частыми мутациями, встречаемыми в генах цитокинов, являются полиморфизмы одиночных нуклеотидов (ОНП). ОНП в зарубежной литературе обозначаются как SNP- (single nucleotide polymorfizm). ОНП вызывают функциональные изменения, определяют экспрессию цитокиновых генов, т.е. повышают или снижают уровень их продукции.

В настоящем, именно ОНП используются для молекулярной диагностики болезней. Генетически каждый человек обладает уникальной нуклеотидной последовательностью ДНК. Это означает, что в одном и том же положении одиночная пара нуклеотидов у некоторых индивидуумов отличается от пары нуклеотидов в том же положении у большинства других людей [2,3].

В реальности примерно один ОНП приходится на 1000 п.н. Если учесть, что в гаплоидном наборе хромосом человека имеется 3,2 миллиарда пар нуклеотидов, то геном одного человека отличается от другого в 3 миллионах позиций. Эти генетические различия вносят существенный вклад в индивидуальные особенности развития защитных реакций организма и предрасположенности к целому ряду заболеваний.

Мутации в любом из генов могут привести к болезни, инвалидности или сократить срок жизни. Однако, не все ОНП приводят к функциональным изменениям. Причина заключается в том, что множество ОНП находятся в некодирующих районах и являются функционально инертными, однако среди них есть такие, которые могут затрагивать регуляцию активности генов. Малая доля ОНП встречается в кодирующих районах (экзонах), причем только некоторые из них могут быть несинонимичными, т.е. приводящими к заменам аминокислот [2].

Для многих генов цитокинов известны нуклеотидные полиморфизмы, локализирующиеся в регуляторных участках генов, что определяет их влияние на транскрипционную активность, соответственно увеличивающую или уменьшающую уровень цитокинов в организме [4,5].

Общетеоретический аспект изучения генетических основ предрасположенности к инфекционным заболеваниям тесно пересекается с медицинским. Во-первых, данные исследования способствуют лучшему пониманию патогенеза инфекционных заболеваний, что направляет к поиску высокоэффективных лекарственных препаратов, действующих на ключевые звенья инфекционного процесса. Во-вторых, определение связи полиморфизма генов с подверженностью к инфекционным болезням у отдельных генотипов может стать основой предиктивного молекулярного тестирования индивидуальной предрасположенности к различным инфекциям [6-8].

Необходимо отметить, что кроме всего прочего, инфекционные болезни с точки зрения фундаментальной

генетики и медицины представляют огромный интерес, именно потому что, для них всегда известен внешний фактор, определяющий развитие фенотипа и детерминацию сложных мультифакториальных признаков у человека. По мнению американского генетика Нила Риша именно это направление может стать одним из ведущих в ближайшем будущем [9].

Генетические исследования показывают, что несмотря на филогенетическое разнообразие инфекционных агентов, вызывающих инфекционные болезни существуют общность наследственной предрасположенности к ним. Возможно, в развитии большинства инфекционных болезней важную роль играют гены, кодирующие факторы иммунной системы: цитокины, их рецепторы, транспортеры антигенов и т.д. Это вполне объяснимо, поскольку иммунная система сформировалась как система защиты против микроорганизмов [10].

По всей вероятности, иммунная система в процессе эволюции, сформировалась как системы защиты против инфекционных агентов, в то же самое время широкий спектр полиморфизма генов является следствием большого разнообразия микроорганизмов окружающей среды.

Впервые мысль о том, что одним из главных факторов естественного отбора являются инфекционные агенты была высказана Дж.Б.С. Холдейном в 1949 году. Дж.Б.С. Холдейн предположил, что изменчивость глобиновых генов человека является следствием селекции на устойчивость к малярии. Эта точка зрения была в дальнейшем подтверждена современными молекул-

ярно-генетическими методами и выявлена одна их основных причин разнообразия генофонда человеческих популяций. В настоящем не вызывает сомнения, что развитие инфекционного процесса зависит не только от свойств возбудителя, но и индивидуальных особенностей самого организма.

Возрастает поток информации по генетике предрасположенности к СПИДу, туберкулёзу, малярии, вирусным гепатитам, кори, лейшманиозу и другим инфекционным заболеваниям. Установлена наследственная основа предрасположенности к таким инфекционным заболеваниям как клещевой энцефалит, болезнь Лайма, сальмонеллез и др. [8].

В последние годы нарастает поток информации по генетике подверженности человека к микобактериальным заболеваниям, среди которых наиболее распространенным является туберкулез. Показано, что у 1/3 населения земного шара регистрируется 8 млн новых случаев туберкулеза, 2 млн погибает от этой болезни. По статистическим данным лепра, вызываемая также микобактериями поражает до 700 тыс. человек в год [11]. Обе эти болезни являются мультифакторными, и по-видимому, основным фактором предрасположенности к ним является неблагоприятное сочетание «аномальных» аллельных вариантов генов. Выявлено более 150 случаев развития инфекций, обусловленные точечными мутациями, в частности, в генах IL12B, IL12RB1, IFN GR1, IFN GR2, STAT 1 [12].

В настоящем выявлена ассоциация туберкулёза и лепры с 20 генами и указаны десятки хромосомных

районов, несущих гены подверженности к микобактериальным заболеваниям. Особый интерес представляет ортологичный ген NRAMP1, расположенный на хромосоме 2q35 у человека в разных человеческих популяциях обнаружены десятки однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированные с туберкулезом и лепрой. Установлена ассоциация генов TNF α , CVP2E1 и NRAMP1 с инфильтративной формой туберкулёза [13-15].

Выявлена статистически достоверная связь полиморфизма 1188 A/C и гена IL2B с сальмонеллезом, при этом показано, что мутатная аллель 1188 C чаще встречается у больных [16,17].

Установлено, что однонуклеотидные замены в генах SLC11A1, IL1 β , IL1RA оказывают влияние на формирование гуморального иммунитета к клещевому энцефалиту. Изучена ассоциация полиморфизма 20 генов-кандидатов к вирусному гепатиту, среди них важное значение принадлежит генам цитокинов (TNF α , IL1 β , IL-6, IL-10, TGF β , IFN α) [8]. Установлена связь полиморфизма генов цитокинов (IL2, IL4, IL4, IL10, TNF α) с подверженностью к таким инфекциям как ВИЧ и вирусные гепатиты [18,19].

Изучение частоты встречаемости аллельных вариантов в промоторе гена ИЛ-18 в позициях -607 и -137 в мононуклеарных клетках больных зараженных вирусом гепатита В показало снижение частоты встречаемости генотипов -607 AA и -607 AA/-137 CG у больных хроническим гепатитом В и увеличение генотипа -607 CC/-137 CC, ассоциированной с низким уровнем спонтанной и

стимулированной продукции ИЛ-18 МНК [20].

В последние годы активно изучается роль цитокинов в регуляции состояний, связанных с развитием патологии инфекционного генеза, аутоиммунных реакций, с неопластической трансформацией клеток. Имеются сведения о том, что хроническое воспаление является фактором риска развития опухоли. В качестве маркеров опухолевого роста и прогнозирования факторов при злокачественных новообразованиях являются такие цитокины как ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, TNF α и др. Высокая концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови обуславливает высокие уровни других провоспалительных ЦК ИЛ-6, TNF α , так как они синергично участвуют в иммуновоспалительных реакциях. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов достоверно изменяется у больных раком молочной железы (РМЖ) [21].

Проведение анализа аллельного полиморфизма генов цитокинов *TNFA*, *IL4*, *IL5* и HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 при различных вариантах клинического течения атопического дерматита показало, что носительство генотипа -590ТТ *IL4* является важным фактором генетической предрасположенности к развитию атопического дерматита. Аллель -308 G гена *TNFA* ассоциирован с тяжелым характером течения атопического дерматита, тогда как носительство «мутантного» аллеля 308А гена *TNFA* играет протективную роль в развитии тяжелого характера течения атопического дерматита [22,23].

Внутриутробная инфекция играет важную роль в патогенезе преждевременных родов. Наличие инфек-

ции провоцирует развитие воспалительной реакции, как в организме матери, так и плода посредством выработки провоспалительных цитокинов. Выработка цитокинов в ответ на различные экзогенные агенты является генетически детерминированной. Зачастую на уровень выработки цитокинов оказывают влияние нуклеотидные полиморфизмы (SNP), локализирующие в регуляторных участках генов, что способствует изменению транскрипционной активности. Установлено, что замена А на Г в промоторной части гена TNF- α в позиции -308, способствует увеличению продукции белка TNF- α , что является предрасполагающим фактором развития септического шока.

Изучение взаимосвязи генов цитокинов с прерыванием беременности показало активную выработку провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 и др. Установлена положительная ассоциация генотипа AA гена TNF α с невынашиванием беременности инфекционного генеза 21,8%, (в контроле 0%) [24,25].

Показано, что генотип GG гена IL-6 характеризуется высокой выработкой белка IL-6, при этом генотип GG является маркером ряда аутоиммунных и воспалительных заболеваний [26].

Существует множество примеров, показывающих роль однонуклеотидных полиморфизмов на экспрессию генов цитокинов, а также на баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Так, например, замена А на Г в промоторной области гена TNF α в позиции -308 увеличивает продукцию белка TNF α и тем самым увеличивает риск развития септичес-

кого шока. Индивиды генетически предрасположенные к повышенной выработке провоспалительных цитокинов в ответ на микробную инфекцию имеют повышенный риск к преждевременным родам. Пониженная продукция генов $TNF\alpha$ и $IL-10$ также приводит к преждевременным родам. Аллель 308 G $TNF\alpha$ ассоциирован с мочеполовой инфекцией и хориоамниотитом, аллель А ответственен за повышенную продукцию гена. Генотип -174 C/G гена $IL-6$ у беременных способствует развитию преждевременных родов. Установлено, что высокая частота аллеля +282 А связана с развитием хориоамниотита, являющегося одной из основных причин неонатальной смертности. Аллель А чаще встречается у недоношенных детей (45%) в связи с чем аллель А и генотип АА можно считать маркером предрасположенности к преждевременным родам [27].

В статье Беляшевой М.А. и др. (2015) представлен обзор данных об молекулярно-генетических механизмах развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) у новорожденных. Приведены результаты исследований возможных генов-кандидатов БЛД в разных популяциях пациентов, а также данные о продукции этих генов в патогенезе БЛД [28,29].

Изучение полиморфизма генов цитокинов в тканях плаценты при невынашивании беременности показало, что в клетках хорионической ткани при неразвивающейся беременности статистически значимо чаще по сравнению с контролем встречаются гомозиготы по аллели -174G гена $IL-6$. [30].

По данным О.В.Бурменской 2014, установлена генетическая

предрасположенность к развитию воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей у носителей генотипа СС локуса $TGFB1 -509 C>T$, аутосомно-рецессивная модель и протективная роль аллеля А локуса $TNF -238 G>A$ в развитии воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей [31].

В результате изучения полиморфизма генов цитокинов у детей с дыхательными расстройствами установлено, что полиморфные варианты генов цитокинов $TNF\alpha, IL1B, IL1RN$ являются важными генетическими компонентами мультифакториальной структуры респираторного дистресс-синдрома (РДС) и врожденной пневмонии (ВП) новорожденных.

Установлено, что маркерами предрасположенности к формированию дыхательных нарушений у новорожденных являются полиморфные варианты генов $CYP1A1$ и $GSTP1$. Полиморфные варианты генов $SFTPD$ и $CYP1A2$ вносят вклад формирование респираторного дистресс-синдрома новорожденных [32]. Выявлены генотипы и гаплотипы, определяющие устойчивость к развитию РДС, предрасположенность к инфекционным осложнениям. [33,34].

Согласно данным Елифанцевой Н.В. (2011) с развитием коклюша и бактериальных осложнений ассоциировано наличие аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов $IL-4$ и $IL-10$. Частота встречаемости генотипа Т/Т участка (С589Т) гена $IL-4$ при коклюше выше. Осложненное пневмонией течение коклюша чаще наблюдается у обладателей гомозиготных вариантов А/А участка 01082А гена $IL-10$,

в отличие от здоровых и детей с неосложненным течением коклюша. Обнаружено, что носители Т/Т варианта (С589Т) гена ИЛ-4 и А/А варианта участка G1082A ИЛ-10 имеют более высокий уровень данных интерлейкинов и иммуноглобулинов (IgM, IgA) в сравнении с нормальным гомозиготным и гетерозиготным вариантами. Носители генотипа А/А участка С592А гена ИЛ-10 отличаются гипопродукцией ИЛ-4, ИЛ-10, IgM [35].

Одним из аспектов изучения нозокомиальной пневмонии является оценка показателей иммунной системы, в частности, — цитокинов, имеющих как диагностическое, так и прогностическое значение. Как известно, уровень иммунной реактивности организма закреплён генетически, следовательно, определяющее значение имеет полиморфизм генов, кодирующих экспрессию цитокинов как основных участников межклеточного взаимодействия [36].

Были определены связи между наличием полиморфизма ФНО- α (-308) G/A, ИЛ-6 (-174) G/C, ИЛ-10 (-1082) A/G и циркулирующим уровнем цитокинов, а также клиническим исходом у больных с тяжелым сепсисом, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Наличие ИЛ-6 (-174) G/C- и ИЛ-10 (-1082) A/G- полиморфизма связано с риском развития неблагоприятного клинического исхода у больных с диагнозом тяжелого сепсиса, проходивших лечение в ОИТ. [37-39].

Также показана роль полиморфизмов генов иммунного ответа в антенатальной гибели плода инфекционного генеза. Предварительные

результаты дают основание предполагать, что аллельный полиморфизм генов иммунного ответа может играть существенную роль в снижении противовирусной защиты и приводить к фатальному исходу. [40] Долгих Т.И. с соавт (2009) описали клинически случай полиморфизма генов CD14, TLR2, TLR6 у ребенка с внутриутробной инфекцией вирусной этиологии. [41].

Изучение роли аллельного полиморфизма генов цитокинов в иммунопатогенезе медленных вирусных инфекций показало, что наибольший риск рецидивирующего течения герпетической инфекции связан с комбинацией генотипов СТ полиморфного сайта С-590Т гена IL4 и GA полиморфизма G-308A гена TNFA, в то время как наибольший риск быстро прогрессирующего течения HIV-инфекции связан с комбинацией генотипов AA полиморфного сайта +874A гена IFNG и GG полиморфного участка G-308A гена TNFA. [42].

В результате комплексного исследования с использованием современных молекулярно-биологических методов было показано, что полиморфизмы -308G/A гена TNF α и +3953 T/C гена IL-1 β являются протективными факторами в отношении острого бронхита и внебольничной пневмонией у детей [43].

Иванова Е.Л. с соавт. (2013) установили, что носительство гетерозиготного генотипа G/A -308 TNF α способствует развитию глубоких микробиологических нарушений в микрофлоре кишечника у больных синдромом раздраженного кишечника [44]. Генетические исследования ассоциации генов полиморфизма цитокинов у новорожденных с

некротическим энтероколитом помогают обнаружить молекулярные механизмы, которые причинно связаны с процессом болезни. [45].

Для изучения доли наследственного влияния на заболеваемость острыми средними отитами новорожденных и детей первых месяцев жизни проведен клинико-генеалогический анализ родословных 39 детей, перенесших острый отит в первые три месяца жизни. Авторами была установлена мультифакториальная природа острых средних отитов и определена доля наследственной предрасположенности к развитию данного заболевания. [46].

Выяснена роль аллельных вариантов IL-4 (C589T) и TNF α (G308A) в иммунологическом звене патогенеза острого постстрептококкового гломерулонефрита и пиелонефритов у детей. Так при пиелонефритах у детей частота встречаемости данных аллелей выше по сравнению со здоровыми. Полиморфизм C589T гена IL-4 (генотипы C/T и T/T) способствует высокому риску возникновения осложнений при ОПГН. Присутствие мутации G308A гена TNF α (генотип A/A) предрасполагает к развитию нефросклероза при обструктивном пиелонефрите у детей.

Полученные сведения о наличии полиморфизмов IL-4 (C589T) и TNF α (G308A) могут быть включены в генетический паспорт индивидуумов и совместно с другими полиморфизмами использоваться для оценки риска развития почечной патологии у детей. [47].

Изучение особенностей циткинового статуса у детей с латентной персистирующей показало формами цитомегаловирусной инфекции показало увеличение показателей цитоки-

нов (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , γ -интерферона) [48].

В результате изучения особенностей иммунных нарушений у недоношенных с хроническим течением внутриутробной цитомегаловирусной инфекции была установлено, что одной из главных причин дисрегуляции иммунного ответа у недоношенных детей с хроническим течением ЦМВИ является ассоциация полиморфных локусов rs1800896 гена IL-10 и rs12722489 гена IL2Ra с уровнем выработки противовоспалительного цитокина IL-10 и рецепции CD25⁺, рецептора для провоспалительного цитокина IL-2 [49,50].

Молекулярно-генетическое исследование полиморфных (SNP) вариантов генов цитокиновой сети (ИЛ-1 β , ИЛ-6), указало на возможную связь определенной психологической модели поведения больных вирусными гепатитом детей с полиморфизмом генов цитокинов [51, 52].

В настоящее время изучение наследственной предрасположенности к инфекционным болезням идет нарастающими темпами. Картированы многие гены подверженности к инфекционным заболеваниям, изучен полиморфизм и экспрессия генов-кандидатов, найдены предикторы ряда заболеваний. Информация об основах генетической подверженности к различным, в том числе и инфекционным болезням увеличивается с каждым днем. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет врачу заглянуть в индивидуальную программу ребенка, выявить причину предрасположенности к вирусной и бактериальной инфекции. Таким образом, осуществляется диагностика заболеваний на

досимптомном уровне развития, что позволяет провести адекватную профилактику заболевания. Ещё одним важным преимуществом генодиагностики является её выполнение всего 1 раз в жизни. Результаты не изменяются в течении жизни и не зависят от физиологического состояния организма.

Изучение ассоциаций полиморфизма генов цитокинов с уровнем иммунного ответа на инфекцию может дать ключевую информацию о функциях и молекулярной роли генов цитокинов в иммунитете. Выявление «генов-кандидатов» инфекционных заболеваний, их течения и осложнений станет основой предиктивного молекулярного прогнозирования индивидуальной предрасположенности к отдельным инфекциям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пузырев В.П. Геномные исследования и болезни человека. Сорровский образовательный журнал. 1997, №7, с.19-24.
2. Макконки Э. Мир биологии и медицины. Геном человека перевод с англ. языка Техносфера Москва 2009, 288 с.
3. Klug W.S., Cumming M.R., Spencer A.C., Palladino M.A. *Concepts in genetics*, 2013, 741 s.
4. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LS, The 308 tumor necrosis factor promoter polymorphism effect transcription Mol Immunol 34,1997, 391-399.
5. Симбирцева А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления 'Цитокины и воспаление', 2005, № 1, с.
6. Баранов В.С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины // Вестник РАМН, 2000, №10, с.27-37.
7. Баранов А.А. Научные и практические проблемы российской педиатрии на современном этапе. Педиатрия, 2005, №3, с.4-7.
8. Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. и др. Геномные подверженности к инфекционным заболеваниям. Вестник ВОГиС, 2006, Том 10, № 3, с.540-542.
9. Ricsh N. The SNP endgame a multidisciplinary approach // AM J Hum gen 76: 221-226.
10. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000. 592 с.
11. Frodsham A.J., Hill A.V.S Genetics of infections disease., Hum. Mol. Genet. 2004, v.13, Rev. Issue Z, R187-R194.
12. Ottenhoff T.H.M., Verreck F.A.W., Hoeve M.A. Vander Vosse E. Control of human host immunity to mycobacteria, Tuberculosis, 2005, v.85, p.53-64.
13. Бикмаева А.Р., Сибиряк С.В., Валиахметова Д.Х., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей- α у больных инфильтративным туберкулезом легких и в популяциях Башкортостан // Молекуляр. биология. 2002. Т. 36. № 5. С. 784–787.
14. Бикмаева А.Р., Сибиряк С.В., Хуснутдинова Э.К. Инсерционный полиморфизм гена CYP2E1 у больных инфильтративным туберкулезом легких и в популяциях Республики Башкортостан // Молекуляр. биология. 2004. Т. 38. № 2. С. 239–243.
15. Имангулова М.М., Бикмаева А.Р., Хуснутдинова Э.К. Исследование полиморфных локусов D543N и 3'-UTR гена NRAMP1 у больных

инфильтративным туберкулезом легких в Башкортостане // Мед. генетика. 2004. Т. 4. № 8. С. 376–379.

16. Рудко А.А., Никитин Д.Ю., Фрейдин М.Б. и др. Полиморфизм генов *NRAMP1* и *IL12B* при туберкулезе и сальмонеллезе у жителей г. Томска // Генетика человека и патология: Сб. науч. трудов / Под ред. В.П. Пузырева. Вып. 6. Томск: Печатная мануфактура, 2002. С. 165–169.

17. Рудко А.А.¹, Фрейдин М.Б.¹, Брагина Е.Ю.¹, Ан А.Р.², Пузырёв В.П.^{1,2} Поиск генов подверженности туберкулезу с использованием результатов полгеномного исследования болезни Крона // Бюллетень Сибирской медицины, 2013, т. 12, №3, с. 61–68.

18. Авдошина В.В., Коненков В.И. Аллельный полиморфизм генов цитокинов при хроническом вирусном гепатите С // Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты / Под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. Новосибирск: Наука, 2004. С. 38–42.

19. Коненков В.И., Смольникова М.В. Полиморфизм промоторных регионов генов интерлейкинов 4 и 10 и фактора некроза опухолей-альфа у ВИЧ-инфицированных // Бюл. эксперим. биол. медицины. 2002. Т. 133. № 4. С. 449–421.

20. Хрипко Ю.И., Козлов В.А., Сенников С.В. и др. Аллельный полиморфизм промотора гена интерлейкина-18 при хроническом гепатите В. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2009.-N 1.- С.18-20.

21. Васильева Э.М. Молекулярно-генетические исследования функционирования полиморфных вариантов генов цитокиновой сети и

биотрансформации ксенобиотиков при онкопатологии, Автореф. Диссерт. на соискание канд биолог. наук, Уфа 2012 23 с.

22. Карпова А.В. Сочетанный анализ аллельного полиморфизма генов цитокинов *TNFA*, *IL4*, *IL5* и *HLA-DRB1*, *-DQA1*, *-DQB1* при различных вариантах клинического течения атопического дерматита / Автореферат на соискание ученой степени кандидата мед наук, Новосибирск 2011, 22с.

23. Raedler D¹, Illi S, Pinto LA, von Mutius E, Illig T, Kabesch M, Schaub B. *IL10* polymorphisms influence neonatal immune responses, atopic dermatitis, and wheeze at age 3 years. // *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):789-96.

24. Попова О.С., Гордеева Л.А., Шаталина И. В. Ассоциации полиморфизмов генов цитокинов с невынашиванием беременности инфекционного генеза // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук Выпуск № 3-2 / 2012 с.155-158.

25. Радьков О.В., Калинин М.Н., Заварин В.В. Влияние полиморфизма генов цитокинов на формирование дисфункции эндотелия при гестозе // Цитокины и воспаление, 2010 №3., с.15–18.

26. Виноградова С.В. Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии заболеваний печени // Сучасна гастроентерология. – 2004. – № 5. – С.15–20

27. Nadia S., Kazzi J., Sazanne M. Et al tumor necrosis factor allele lymphotoxin +250 is Associated with the presences and severity of placenta inflammation among preterm births *Pediatric Research*, vol 56, № 1, 2004.

28.М. А. Беляшова¹, Д. Ю. Овсянников¹, Л. М. Огородова² Бронхолегочная дисплазия, генетика, гены, патогенез, молекулярные механизмы // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015. № 3. С. 50-68.

29.Ambalavanan N¹, Cotten SM², Page GP³, Carlo WA⁴, Murray JC⁵, Bhattacharya S⁶, Mariani TJ⁶, Cuna AC⁷, Faye-Petersen OM⁸, Kelly D⁸, Higgins RD⁹; Integrated genomic analyses in bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr. 2015 Mar;166(3):531-7.e13.

30.Машкина Е. В. Коваленко К. А. Фомина Н. В. Покудина И. О. Полиморфизм генов в тканях плаценты при невынашивании беременности //Фундаментальные исследования, № 1-3 / 2013,с.580-584.

31. Бурменской О.В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы /Автореферат на соискание ученой степени канд. мед. наук. Москва 2014, 49 с.

32. Хамидуллина Л.И. Роль генетических факторов в формировании дыхательных нарушений у новорожденных /Диссертация на соискание ученой степени канд.мед.наук. Москва 2010, 138 с.

33.Puthothu B¹, Krueger M, Forster J, Heinze J, Weckmann M, Heinzmann A. Interleukin (IL)-18 polymorphism 133C/G is associated with severe respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J. 2007 Dec; 26 (12) : 1094-8.

34.Данилко К.В., Богданова Р.З., Фатыхова А.И., и др. Полиморфизм генов цитокинов у детей с дыхательными расстройствами // Современные проблемы науки и

образования. – 2015. – № 6.

35.Епифанцева Н. В. Роль полиморфизма генов ИЛ-4 (С589Т), ИЛ-10 (С592А, G1082А, С819Т) и ФНО (G308А) в патогенезе коклюша у детей /Автореферат дис. кандидата медицинских наук : Чита, 2011 15 с.

36.Багозина Е.А., Долгих В.Т., Совалкин В.И. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 как фактор патогенеза нозокомиальной пневмонии Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2015.-N 4.-С.66-72.

37. Сабельников О., Никитина-Заке Л., Кловиншь Я. И др. Роль генетических полиморфизмов в течение тяжелого сепсиса // Анестезиология и реаниматология №5 2011 с.62-66.

38.Härtel C¹, Hemmelmann C, Faust K, et al Tumor necrosis factor-α promoter -308 G/A polymorphism and susceptibility to sepsis in very-low-birth-weight infants. Crit Care Med. 2011 May;39(5):1190-5.

39.Tiancha H¹, Huiqin W, Jiyong J, Jingfen J, Wei C. Association between lymphotoxin-α intron + 252 polymorphism and sepsis: a meta-analysis // Scand J Infect Dis. 2011 Jul;43(6-7):436-47.

40.Соколова Т.Ф., Долгих Т.И., Мироненко М.М. Полиморфизмы генов иммунного ответа как возможная причина антенатальной гибели плода//Российский вестник перинатологии и педиатрии 2011.-N 2.-С.20-22.

41.МироненкоМ.М., Долгих Т.И., Магда Н.А., Гущина А.И.

Полиморфизм генов системы врожденного иммунного ответа у ребенка с внутриутробной вирусной инфекцией// Вопросы диагностики в

педиатрии. - 2009. - Т. 1, № 5. -С.46-48.

42.Сухаленцева Н. А. Роль аллельного полиморфизма генов цитокинов в иммунопатогенезе медленных вирусных инфекций/ Диссертация ... кандидата медицинских наук Томск, 2011.- 143 с.

43.Ризванова Ф.Ф. Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов и острая патология легких у детей. Автореф на соиска ученой степени канд медю наук Казань 2010 23 с.

44. Д.С. Сташкевич, А.Г. Василенко, Е.Л. Иванова полиморфизм гена ИЛ-10 у больных неспецифическим язвенным колитом и синдромом раздраженного кишечника русской популяции в Челябинской области.//Вестник Челябинского государственного университета. 2015. № 21 (376). Биология. Вып. 3. С. 23–27..23-27.

45.Henderson G¹, Craig S, Baier RJ, Helps N, Brocklehurst P, McGuire W. Cytokine gene polymorphisms in preterm infants with necrotising enterocolitis: genetic association study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009 Mar;94(2):F124-8. Epub 2007 Sep 3

46.А.А. Устинович, Т.Н. Войтович, К.Н. Устинович Вклад наследственных факторов в развитие острых средних отитов у новорожденных и детей первых месяцев жизни//Оригинальные научные публикации, 2013, №1, с.115-118.

47.Батаева Е. П. роль генов IL-4 (C589T) И TNF α (G308A)в патогензе острого постстрептококкового гло-

мерулнефрита и пиелонефрита у детей. /Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Чита – 2010

48.Л. Б. Кистенева, В. С. Сускова, В. И. Емец, С. Г. Чешик Особенности цитокинового статуса у детей с латентной и персистирующей формами цитомегаловирусной инфекции// Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2009. — т.54, № 4. — С.64-68.

49. Каракушикова, К.В. Рахимова, Г.М. Абдуллаева Особенности иммунного статуса недоношенных детей с перинатальной патологией в раннем неонатальном периоде// Педиатрия/2012/Том 91/№ 1 с.20-25.

50.Waters A¹, Hassan J, De Gascun C, Kissoon G, Knowles S, Molloy E, Connell J, Hall WW. Human cytomegalovirus UL144 is associated with viremia and infant development sequelae in congenital infection.//J Pediatr. 2015 Mar;166(3):531-7.e13.

51.О.А. Шапкина, Р.А. Маткивский, С.В. Романова, Н.А. Дементьева, Е.В. Ермолина Особенности течения хронических вирусных гепатитов и социально-психологического статуса больных детей и подростков: влияние полиморфизма генов цитокинов (регрессионные модели) Архив Номер № 6 за 2013 год.

52.Chen J., Zhenglun L., Fengmin L. et al. Toll-like receptors and cytokines/cytokine receptors poly-morphisms associate with non-res-ponse to hepatitis B vaccine // Vaccine. – 2011. – Vol. 29(4). – P. 706-711.