

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Данилко К.В.¹, Богданова Р.З.³, Фатыхова А.И.⁴, Куватова Д.Н.¹, Исхакова Г.М.¹, Викторова Т.В.^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия, e-mail: kse-danilko@yandex.ru;

²ФГБУН РАН Институт биохимии и генетики УНЦ РАН;

³ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова;

⁴ГБУЗ РБ Городская детская клиническая больница № 17 г. Уфы

Проведена оценка роли полиморфных вариантов генов цитокинов *TNF α* , *LTA*, *IL1B*, *IL1RN* в развитии наследственной предрасположенности к дыхательным расстройствам у новорожденных. Образцы ДНК 108 новорожденных с дыхательными расстройствами (респираторным дистресс-синдромом (РДС) и врожденной пневмонией (ВП)) и 104 здоровых новорожденных использовались для генотипирования методами ПЦР и рестрикционного анализа по полиморфным локусам *TNF α *-308G>A*, *LTA*+252A>G*, *IL1B*-511C>T*, *IL1B*+3953C>T*, *IL1RN*VNTR*. Установлено, что предрасположенность к развитию РДС маркирует гаплотип *IL1B*-511T-IL1B*3953T-IL1RN*A2* (OR=17,13). Маркером устойчивости к развитию РДС является гаплотип *IL1B*-511T-IL1B*3953T-IL1RN*A1* (OR=0,068). Предрасположенность к инфекционным осложнениям РДС маркируют аллель *A1 (OR=3.38) и генотип A1A1 минисателлитного локуса гена *IL1RN* (OR=3,53). Маркерами устойчивости к возникновению инфекционных осложнений РДС являются генотип AA локуса *TNF α *-308G>A* (OR=0,06), а также гаплотип *TNF α *-308A-LTA*252A* (OR=0,069), аллель *A2 минисателлитного локуса гена *IL1RN* (OR=0,37) и гаплотип *IL1B*-511C-IL1B*3953T-IL1RN*A2* (OR=0,035). Установлено, что полиморфные варианты генов цитокинов *TNF α* , *IL1B*, *IL1RN* являются важными генетическими компонентами мультифакториальной структуры РДС и ВП новорожденных.

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония, полиморфизм генов, цитокины

CYTOKINE GENE POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH RESPIRATORY DISORDERS

Danilko K.V.¹, Bogdanova R.Z.³, Fatyhova A.I.⁴, Kuvatova D.N.¹, Ishakova G.M.¹, Victorova T.V.^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: kse-danilko@yandex.ru;

²Institute of Biochemistry and Genetics RAS; ³Republican Clinical Hospital n.a. G.G. Kuvatova;

⁴Ufa City Clinical Hospital № 17

We have done the evaluation of the role of cytokine genes *TNF α* , *LTA*, *IL1B*, *IL1RN* polymorphic variants in the development of hereditary predisposition to respiratory failure in infants. 108 DNA samples of infants with respiratory disorders (respiratory distress syndrome (RDS) and congenital pneumonia (CP)) and 104 healthy newborns DNA sample were used for genotyping by PCR and restriction analysis of polymorphic loci *TNF α *-308G>A*, *LTA*+252A>G*, *IL1B*-511C>T*, *IL1B*+3953C>T*, *IL1RN*VNTR*. Predisposition to the development of RDS marks haplotype *IL1B*-511T-IL1B*3953T-IL1RN*A2* (OR=17.13). Protective markers of RDS haplotype are *IL1B*-511T-IL1B*+3953T-IL1RN*A1* (OR=0.068). Susceptibility to infectious complications of RDS marks *A1 allele (OR=3.38) and A1A1 genotype of minisatellite gene locus *IL1RN* (OR=3.53). Protective marker of RDS infectious complications are genotype AA of *TNF α -308G>A* polymorphism (OR=0.06), as well as *TNF α *-308A-LTA*252A* haplotype (OR=0.069), *A2 allele of *IL1RN* minisatellite locus (OR=0.37) and the *IL1B*-511C-IL1B*3953T-IL1RN*A2* haplotype (OR=0.035). The polymorphic variants of cytokine genes *TNF α* , *IL1B*, *IL1RN* were found to be important components of multifactorial genetic structure of RDS and CP in newborns.

Keywords: respiratory distress syndrome, congenital pneumonia, gene polymorphism, cytokines

Несмотря на значительные достижения неонатологии последних десятилетий, проблема дыхательных расстройств по-прежнему актуальна. Среди всех дыхательных нарушений новорожденных одно из ведущих мест принадлежит респираторному дистресс-синдрому

(РДС) и врожденной пневмонии (ВП). Хотя терминология в отечественной и зарубежной литературе не совпадает, считается, что РДС встречается повсеместно у 1–2% всех живорожденных и у 14% детей, родившихся с массой тела менее 2500 г. Частота развития РДС обратно пропорциональна степени недонашивания беременности [3].

В основе РДС лежит нарушение функции сурфактанта, что может быть связано с дефицитом или дефектом его продукции, инактивацией или усилением деградации. Вторичный дефицит сурфактанта наблюдается и в случае развития ВП. Нарушение состава и количества сурфактанта связано со снижением его защитной функции и возникновением воспаления [2]. Пневмонию диагностируют примерно у 0,5–1% доношенных и 10–15% недоношенных новорожденных. По данным литературы, пневмонию на секции выявляют у 15–38% мертворожденных и 20–32% умерших живорожденных детей [3].

В патогенезе расстройств дыхания чрезвычайно важна роль иммунной системы в ранней постнатальной адаптации, а клиническое состояние ребенка в этот период может быть обусловлено нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Защита на местном уровне развивается путем формирования типичной воспалительной реакции в ответ на повреждение и проникновение в ткани патогенов при участии интерлейкинов (IL) 1, 6, 8, фактора некроза опухоли α (TNF α), лимфотоксина альфа (LTA) и др. [1].

Известно, что интенсивность синтеза цитокинов обусловлена генетически. На сегодняшний день описан полиморфизм генов многих цитокинов [13]. Показано, что варианты генов цитокинов ассоциированы с восприимчивостью к аутоиммунным, аллергическим и инфекционным заболеваниям, особенностями и тяжестью их течения, а также с повышенным или, напротив, пониженным содержанием продуцируемых цитокинов [11].

Гены *TNF α* и *LTA*, кодирующие соответствующие цитокины TNF α и LTA, сцеплены на хромосоме 6. На линиях В-клеток человека было показано, что полиморфизм -308G>A ассоциирован с повышенной экспрессией гена *TNF α* in vitro: присутствие аллеля А связано с вдвое повышенной продукцией цитокина по сравнению с аллелем G [13].

В исследовании Messer G. с соавторами была выявлена ассоциация аллеля G полиморфизма +252G>A гена *LTA* с повышенным уровнем экспрессии LTA в периферических моноцитах крови в результате повышения уровня транскрипции гена [8]. Этот полиморфизм недостаточно изучен при различных заболеваниях легких.

Гены *IL1B* и *IL1RN* картированы на длинном плече хромосомы 2 в области 2q14. Для промоторной области гена *IL1B* описана замена С на Т -511 положении. Кроме того, известен полиморфизм *IL1B**3539C>Т в 5 экзоне, причем его аллель Т ассоциирован с более высокой продукцией цитокина [6].

Для гена *IL1RN* описан минисателлитный полиморфизм во 2-м интроне – вариабельность по числу 86-членных тандемных повторов. Nurme et al. (1998) было показано, что аллель *IL1RN**A2 коррелирует с более высоким уровнем рецепторного антагониста IL1 в плазме, но только в комбинации с аллелем –511T гена *IL1B* [6].

Цель исследования

Оценить роль полиморфных вариантов генов цитокинов *TNF α* , *LTA*, *IL1B*, *IL1RN* в развитии наследственной предрасположенности к дыхательным расстройствам у новорожденных.

Материал и методы

Для проведения исследования было получено 108 образцов периферической крови новорожденных детей с дыхательными расстройствами (ДР), собранной во время рутинных манипуляций. Все пациенты находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных Городской Клинической больницы № 17 г. Уфы. Диагноз устанавливался врачами-неонатологами на основании клинических и рентгенологических данных. Пациентов с РДС оказалось 24 человека, с ВП – 37 и с РДС, осложненным пневмонией, – 47. Среди больных – 62,04% мальчиков и 37,96% девочек. Средний вес младенцев составил 2295±845 г. Средний гестационный возраст больных составил 34,14±3,83 (28–42) недели. В группу сравнения вошли 104 здоровых ребенка первых суток жизни, родившихся в Родильном доме № 8 г. Уфы. Мальчиков в этой группе оказалось 42,3%, девочек – 57,7%. Вес новорожденных составил в среднем 3518±404 г, средний гестационный возраст – 39,18±1,03 недели. Образцы крови здоровых новорожденных были получены из пуповины немедленно после рождения. Взятие образцов крови проводилось с информированного согласия родителей. ДНК выделяли из лейкоцитов микрометодом фенольно-хлороформной экстракции. Исследование полиморфных локусов *TNF α* *-308G>A, *LTA**+252A>G, *IL1B**-511C>T, *IL1B**+3953C>T, *IL1RN**VNTR проводили методами ПЦР и/или рестрикционного анализа согласно ранее описанным методикам [4, 5, 12]. Частоты генотипов или аллелей вычисляли в Microsoft Excel. Частоты гаплотипов рассчитывали в программе «The EH software program». Ассоциацию аллелей генотипов и гаплотипов с развитием заболевания выявляли с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса. Точный двухсторонний тест Фишера использовали в случае суммарного количества индивидов в группах менее 100. Для расчетов использовали программу STATISTICA v.6.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди—Вайнберга (χ^2) определяли по стандартным формулам при помощи программы BIOSIS-2. Силу ассоциаций маркеров с риском развития ДР оценивали по

значениям показателя отношения шансов (OR) и его 95%CI по стандартной формуле в Microsoft Excel.

Результаты

Ни в одной из сравниваемых групп не было выявлено отклонений от равновесия Харди—Вайнберга по частотам генотипов всех изученных локусов. Распределение частот аллелей полиморфных локусов *TNF α* *-308G>A, *LTA**+252A>G, *IL1B**-511C>T, *IL1B**+3953C>T, *IL1RN**VNTR в группах новорожденных с дыхательными расстройствами и в контроле не различалось (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частот редких аллелей генов цитокинов *TNF α* , *LTA*, *IL1B*, *IL1RN* в группах больных с ДР и в контрольной группе

Редкие аллели	<i>TNFα</i> * -308A	<i>LTA</i> * +252G	<i>IL1B</i> * -511T	<i>IL1B</i> * +3953T	<i>IL1RN</i> * A2	<i>IL1RN</i> * A3
Группы	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
Контроль	28 / 13,46	59 / 28,64	69 / 33,50	46 / 22,12	42 / 20,19	4 / 1,92
Больные с ДР	31 / 14,35	56 / 25,93	76 / 33,50	51 / 24,06	50 / 23,15	5 / 2,31
χ^2	0,016	0,268	0,111	0,127	0,385	0,01
p	0,902	0,605	0,740	0,722	0,535	1,001
РДС	22 / 15,49	39 / 27,46	48 / 34,29	34 / 24,64	35 / 24,65	4 / 2,82
χ^2	0,143	0,015	0,002	0,172	0,734	0,035
p	0,706	0,907	0,971	0,678	0,392	0,854
ВП	9 / 12,16	17 / 22,97	28 / 37,84	17 / 22,97	15 / 20,27	1 / 1,35
χ^2	0,008	0,622	0,782	0,001	0,001	0,001
p	0,934	0,431	0,595	1,001	1,001	1,001

Анализ взаимосвязи полиморфизма генов цитокинов с развитием инфекционных осложнений в виде пневмонии у больных РДС выявил значимые различия в частотах генотипов и аллелей только для локусов *TNF α* *-308G>A и *IL1RN**VNTR (табл. 2). Так, гомозиготный генотип AA полиморфного локуса *TNF α* *-308G>A ни разу не был отмечен в подгруппе РДС с ВП, а в подгруппе с РДС без ВП обнаружен в 12,5% случаев (p=0,035). Таким образом, для носителей генотипа AA риск развития инфекционных осложнений у новорожденных с РДС снижен (OR=0,06, 95% CI 0,0033–0,55).

С существенно более высокой частотой в подгруппе РДС без ВП встречался аллель *A2 гена *IL1RN* по сравнению с подгруппой РДС с ВП (p=0,014) (табл. 2). Напротив, аллель *A1 оказался более редким в той же подгруппе (p=0,0028), так же как генотип A1A1 (p=0,023). Таким образом, маркером предрасположенности к развитию инфекционных осложнений у больных РДС можно считать аллельный вариант *A1 гена *IL1RN* (OR=3,28, 95% CI 1,43–7,61) и генотип A1A1 (OR=3,53, 95% CI 1,12–11,41). Маркером же устойчивости является аллель *A2 (OR=0,37, 95% CI 0,16–0,87).

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *TNFα* и *IL1RN* у больных РДС в зависимости от наличия осложнения ВП

Генотипы и аллели	РДС без ВП	РДС с ВП	p
	n / %	n / %	
-308G>A <i>TNFα</i>			
N	24	47	
GG	17 / 70,83	35 / 74,47	0,961
GA	4 / 16,67	12 / 25,53	0,580
AA	3 / 12,50	0 / 0	0,035
G	38 / 79,17	82 / 87,23	0,313
A	10 / 20,83	12 / 12,77	
VNTR 86 n.o. <i>IL1RN</i>			
N	24	47	
A1A1	8 / 33,33	30 / 63,83	0,023
A1A2	11 / 45,83	15 / 31,91	0,368
A1A3	0 / 0	1 / 2,13	1,000
A2A2	3 / 12,50	1 / 2,13	0,206
A2A3	1 / 4,17	0 / 0	0,724
A3A3	1 / 4,17	0 / 0	0,724
A1	27 / 56,25	76 / 80,85	0,0028
A2	18 / 37,50	17 / 18,09	0,014
A3	3 / 6,25	1 / 1,06	0,213

Поскольку гены *TNFα* и *LTA*, а также *IL1B* и *IL1RN* попарно сцеплены, нами проведен сравнительный гаплотипический анализ у больных с ДР, РДС, ВП и в контроле (табл. 3).

Таблица 3

Частоты гаплотипов локусов *TNFα**-308G>A - *LTA**252A>G и *IL1B**-511C>T - *IL1B**3953C>T - *IL1RN**A1>*A2 у больных с ДР, в подгруппах разного течения РДС, ВП и контроле

Гаплотипы	Больные с ДР	РДС	ВП	Контроль	РДС без ВП	РДС с ВП
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
N	216	142	74	206	48	94
<i>TNFα</i>*-308G>A - <i>LTA</i>*252A>G						
G - A	157 / 72,69	100 / 70,42	57 / 77,03	143 / 69,42	33 / 68,75	67 / 71,28
G - G	29 / 13,43	20 / 14,08	8 / 10,81	35 / 16,99	5 / 10,42	15 / 15,96
A - A	3 / 1,39	3 / 2,11	0	4 / 1,94	3 / 6,25	0
A - G	27 / 12,50	19 / 13,38	9 / 12,16	24 / 11,65	7 / 14,58	12 / 12,77
<i>IL1B</i>*-511C>T - <i>IL1B</i>*3953C>T - <i>IL1RN</i>*A1>*A2						
N	204	132	72	198	40	92
C-C-*A1	77 / 37,75	52 / 39,39	25 / 34,72	94 / 47,47	13 / 32,50	38 / 41,30
C-C-*A2	12 / 5,88	7 / 5,30	5 / 6,94	4 / 2,02	2 / 5,00	6 / 6,52
C-T-*A1	34 / 16,67	22 / 16,67	12 / 16,67	25 / 12,63	4 / 10,00	18 / 19,57
C-T-*A2	7 / 3,43	5 / 3,79	2 / 2,78	6 / 3,03	5 / 12,50	0
T-C-*A1	43 / 21,08	27 / 20,45	16 / 22,22	29 / 14,65	8 / 20,00	19 / 20,65
T-C-*A2	23 / 11,27	14 / 10,61	9 / 12,50	30 / 15,15	7 / 17,50	7 / 7,61
T-T-*A1	3 / 1,47	0	3 / 4,17	10 / 5,05	0	0
T-T-*A2	5 / 2,45	5 / 3,79	0	0	1 / 2,50	4 / 4,35

Статистически значимых различий между всеми группами больных и контролем по частотам гаплотипов полиморфных локусов *TNF α* *-308G>A -*LTA**252A>G выявлено не было ($p=0,99$, $p=1,00$, $p=0,48$ соответственно).

Сравнительный анализ встречаемости гаплотипов в подгруппах новорожденных с РДС выявил увеличение доли гаплотипа G-G в подгруппе с РДС с ВП и отсутствие в той же подгруппе носителей гаплотипа А-А ($\chi^2=3,36$, $p=0,037$) (табл. 3). Следовательно, гаплотип А-А является маркером устойчивости к развитию ВП у больных РДС новорожденных (OR=0,069, 95% CI 0,0035–0,57).

Распределение частот гаплотипов полиморфных локусов *IL1B**-511C>T, *IL1B**3953C>T, *IL1RN**A1>*A2 в группе больных с ДР существенно отличалось от такового в контроле ($\chi^2=18,68$, $p<0,001$). Однако по частотам отдельных гаплотипов наблюдаемые различия не достигли уровня статистической значимости (табл. 3). В то же время группа больных с РДС значимо отличалась от контроля ($\chi^2=21,74$, $p<0,001$) (табл. 3), это было обусловлено повышением доли гаплотипа Т-Т-*A2 ($p=0,0098$) и снижением доли гаплотипа Т-Т-*A1 в группе с РДС до 0% против 5,05 % в контроле ($p=0,0079$).

Следовательно, аллель *A2 гена *IL1RN* является маркером предрасположенности к возникновению РДС, но только в сочетании с двумя аллелями Т локусов -511C>Т и 3953C>Т гена *IL1B* (OR=17,13, 95% CI 2,28–361,60). Аллель *A1 в свою очередь в сочетании с теми же аллелями гена *IL1B* связан со сниженным риском развития РДС и является маркером устойчивости (OR=0,068, 95% CI 0,038–0,47).

Общее распределение частот гаплотипических вариантов между подгруппами РДС с пневмонией и без нее значительно различалось: $\chi^2=16,53$, $p=0,002$ (табл. 3). Показано, существенное уменьшение доли гаплотипа С-Т-*A2 ($\chi^2=8,77$, $p=0,004$) в подгруппе РДС с ВП (0%) по сравнению с 12,50% в подгруппе РДС без ВП. Гаплотип *IL1B**-511C-*IL1B**3953Т-*IL1RN**A2 может рассматриваться в качестве маркера устойчивости к развитию инфекционных осложнений у больных РДС (OR=0,035, 95% CI 0,0021–0,27).

Обсуждение

Проведенное нами исследование роли полиморфных локусов *TNF α* *-308G>A, *LTA**+252A>G, *IL1B**-511C>T, *IL1B**+3953C>T, *IL1RN**A1>*A2 в развитии наследственной предрасположенности к дыхательным расстройствам показало, что гаплотип *IL1B**-511Т-*IL1B**3953Т-*IL1RN**A2 ассоциирован с повышенным риском развития РДС (OR=17,13, 95% CI 2,28–361,60), а гаплотип *IL1B**-511Т-*IL1B**3953Т-*IL1RN**A1 – со сниженным риском (OR=0,068, 95% CI 0,038–0,47). Кроме того, обнаружены маркеры предрасположенности к развитию инфекционных осложнений (ВП) у больных РДС: аллель *A1 и генотип А1А1 VNTR локуса гена *IL1RN* (OR=3,28, 95% CI 1,43–7,61 и OR=3,53, 95% CI 1,12–11,41

соответственно). Аллель *IL1RN**A2 (OR=0,37, 95% CI 0,16–0,87); генотип AA полиморфного сайта *TNFα**-308G>A; гаплотипы *TNFα**-308A-*LTA**252A (OR=0.069, 95% CI 0,003–0,57) и *IL1B**-511C-*IL1B**3953T-*IL1RN**A2 (OR=0,035, 95% CI 0,0021–0,27), напротив, ассоциированы со снижением риска развития ВП у больных РДС новорожденных.

В доступных источниках практически отсутствуют исследования, посвященные исследованию полиморфных локусов генов цитокинов у новорожденных с РДС и ВП. Однако в работе Carasso M. с соавторами в итальянской популяции не было выявлено взаимосвязи полиморфизма *TNFα**-308G>A с развитием РДС у недоношенных новорожденных. Еще в одном исследовании показана связь комбинации генотипов по генам *TNFα* и *IL6* с повышенным риском острого повреждения почек у детей с инфекцией [10]. Кроме того, вопрос о функциональной значимости полиморфизма генов *TNFα* и *LTA* остается открытым. Вследствие этого трудно дать оценку значения показанных нами ассоциаций генотипа AA гена *TNFα* и гаплотипа А-А генов *TNFα* и *LTA* с устойчивостью к развитию инфекционных осложнений у больных РДС. Кроме того, гены *TNFα* и *LTA* расположены между кластерами генов комплекса гистосовместимости (*HLA*) I и III класса. Вероятно, аллели генов *TNFα* и *LTA* находятся в неравновесном сцеплении с некоторыми аллелями генов *HLA* (около 200 генов), влияющими на развитие аутоиммунных и воспалительных реакций.

По данным Patwari P. с соавторами, в исследовании детей с внебольничной пневмонией отсутствие аллеля *A1 гена *IL1RN* оказалось ассоциировано с повышенным риском более тяжелого течения, необходимостью в искусственной вентиляции легких, развитием острого повреждения легких или острого РДС. В нашей работе тот же аллель оказался ассоциирован с развитием РДС новорожденных в составе гаплотипа с 2 полиморфными сайтами гена *IL1B* [9]. В то же время в корейской популяции не было выявлено ассоциации полиморфного сайта *IL1B**-511C>T с развитием бронхолегочной дисплазии – осложнения лечения РДС у недоношенных детей повышенными концентрациями кислорода [7]. Вопрос о функциональной значимости полиморфизмов генов семейства IL1 также остается дискуссионным [9]. В связи с этим объяснение механизмов влияния полиморфных вариантов генов цитокинов *TNFα*, *LTA*, *IL1B*, *IL1RN* на развитие самого РДС и его осложнений пневмонией требует проведения дальнейших исследований.

Заключение

Нами показано, что генетические варианты цитокинов *TNFα*, *LTA*, *IL1B*, *IL1RN* могут занимать определенную место не только в развитии вариантов течения респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, но и играть важную роль в предрасположенности к формированию РДС. Однако для подтверждения полученных нами результатов и оценки

возможного влияния других факторов на формирование и степень тяжести РДС необходимы увеличение выборки и проверка полученных результатов на независимой выборке.

Список литературы

1. Актуальные проблемы неонатологии / Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГОЭТАР-МЕД. 2004. – 448 с.
2. Фомичев М.В. Сурфактант и его клиническое применение [Электронный ресурс] / Сайт Неонатология. Электрон. Дан. 2004. URL: <http://www.neonatology.ru>.
3. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т./ Шабалов Н.П. Т. 1. М.: МЕДпресс-информ. 2004. – 608 с.
4. Chen W.C., Wu H.C., Chen H.Y. et al. Interleukin-1beta gene and receptor antagonist gene polymorphisms in patients with calcium oxalate stones // Urol. Res. 2001. Vol. 29, №5. P.321-324.
5. Day C., Grove J., Daly A. et al. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism and decreased insulin resistance // Diabetologia. 1998. Vol. 41. P. 430–434.
6. Hurme M., Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1RA and IL-1 genes // Eur. J. Immunol. 1998. Vol. 28. P. 2598–2602.
7. Kang J.H., Lee J.J., Cho S.I. et al. Association of interleukin-1 α -889, β -31, β -511 polymorphism with risk of bronchopulmonary dysplasia // Neonatal. Med. 2013. Vol. 20. № 4. P. 413–414.
8. Messer G., Spengler U., Jung M.C. Polymorphic structure of the tumor necrosis factor (TNF) locus: An NcoI polymorphism in the first intron of the human TNF-beta gene correlates with a variant amino acid in position 26 and a reduced level of TNF-beta production // J. Exp. Med. 1991. Vol. 3. P. 209.
9. Patwari P.P., O’Cain P., Goodman D.M. et al. Interleukin-1 receptor antagonist intron 2 variable number of tandem repeats polymorphism and respiratory failure in children with community-acquired pneumonia // Pediatr. Crit. Care Med. 2008. Vol. 9. №6. P.553–559.
10. Treszl A., Toth-Heyn P., Kocsis I., Nobilis A., Schuler A., Tulassay T., Vasarhelyi B. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection // Pediatr. Nephrol. 2002. Vol. 17. — P. 713–717.
11. Schwartz D.A. The Genetics of Innate Immunity // Chest. 2002. — Vol. 121. — P. 62–68.
12. Warzocha K., Ribeiro P., Bienvenu J. et al. Genetic polymorphisms in the tumor necrosis factor locus influence non-Hodgkin's lymphoma outcome // Blood. 1998. Vol. 91. — P. 3574–3581.

13. Wilson A.G., Symon J.A., McDowel T.L. et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation // Proc. Natl. Acad. Sci. 1997. — Vol. 94. — P. 3195–3199.

Рецензенты:

Хисамов Э.Н., д.б.н., профессор кафедры патологической физиологии, ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа;

Корытина Г.Ф., д.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории физиологической генетики ФГБУН Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа.