

## Полиморфизм генов цитокинов у новорожденных с внутриутробными инфекциями

Н.Д. Гулиев, Н.Д. Рагимова

Научно-исследовательский институт педиатрии им. К.Фараджевой, Баку, Азербайджан

## Cytokine gene polymorphisms in newborn infants with intzauterine infections

N.D. Guliev, N.D. Ragimova

K. Faradzheva Research Institute of Pediatrics, Baku, Azerbaijan

Проведено изучение ассоциированности полиморфизма промоторных регионов генов интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 у 50 новорожденных с внутриутробными инфекциями и у 76 здоровых новорожденных. Установлена связь аллельных вариантов генов этих цитокинов с уровнем их продукции. У наблюдавшихся новорожденных определена нуклеотидная последовательность промоторных участков гена ИЛ-1 $\beta$  в позициях –31, +3954, –511, ИЛ-6 в позициях –174, –572, –597, ИЛ-18 в позициях –656, –137, +105 и ИЛ-10 в позициях –592, –819. Установлено, что нуклеотидные полиморфизмы (SNP), локализованные в промоторах регуляторных участках генов указанных цитокинов, способствуют их влиянию на транскрипционную активность, тем самым изменяя уровень соответствующих цитокинов. Полученные данные позволяют использовать результаты определения полиморфизма генов цитокинов у новорожденных в качестве предиктора врожденной инфекции.

**Ключевые слова:** новорожденные, внутриутробные инфекции, полиморфизм гена, интерлейкин-6, интерлейкин-1, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-10, интерлейкин-18.

The association of interleukin (IL) 1 $\beta$ , IL-6, IL-10, and IL-18 gene promoter region polymorphisms was investigated in 50 newborn infants with intrauterine infections and in 76 healthy neonates. The allelic variants of the genes of these cytokine were established to be related to their production levels. The examined neonatal infants showed nucleotide sequence in the promotor regions of IL1 $\beta$  gene at positions –31, +3954, and –511, IL-6 at positions –174, –572, and –597, IL-18 at positions –656, –137, and +105, and IL-10 at positions –592, –819 and –1082. The single nucleotide polymorphisms (SNP) in the promotor regions the genes in the above-mentioned cytokines were found to influence their transcriptional activity, thus altering the level of the respective cytokines. The findings make it possible to use the results of identifying cytokine gene polymorphisms as a predictor of neonatal congenital infection.

**Key words:** neonatal infants, intrauterine infections, gene polymorphism, interleukin-6, interleukin-1, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-10, interleukin-18.

**В**нутриутробные инфекции – наиболее актуальные и дискуссионные проблемы современной неонатологии, так как они занимают ведущее место в причине мертворождаемости, преждевременных родов, младенческой смертности, заболеваемости и ранней инвалидизации.

В настоящее время многие авторы отмечают значительную роль цитокинов в патогенезе развития инфекционного процесса у новорожденных, а также их информативности в прогнозе реализации инфекции [1–4]. Выработка цитокинов в ответ на различные экзогенные агенты является генетически детерминированной. Согласно последним данным различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут влиять на уровень продукции цитокинов и тем самым на характер развития и протекания иммунного ответа [5].

Гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма, причем количество полиморфных участков в одном гене может достигать

нескольких десятков. Они локализованы как в кодирующих участках гена – экзонах, так и в некодирующих интронах и, что особенно важно, в промоторных участках гена. Именно эти участки ДНК определяют количество белкового компонента [6–10].

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциированности полиморфизма промоторных регионов генов интерлейкинов – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 у новорожденных с внутриутробными инфекциями.

### Характеристика детей и методы исследования

Проведено комплексное проспективное контролируемое обследование новорожденных детей, находившихся на лечении в отделениях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии и патологии доношенных и недоношенных детей Научно-исследовательского института педиатрии им. К.Я. Фараджевой (Баку, Азербайджан) в 2012–2014 гг.

С целью исследования цитокинового статуса у новорожденных с вирусными и бактериальными инфекциями в сыворотке крови определялось содержание иммуноглобулинов IgM и IgG. Проводился иммуноферментный анализ (ИФА) стандартным методом с помощью набора реактивов «Human» (Германия) на анализаторе «Sirio» (Италия). Для уточнения этиологии врожденной инфекции осуществляли иссле-

© Н.Д. Гулиев, Н.Д. Рагимова, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 6:42–47

Адрес для корреспонденции: Гулиев Насиб Джафар оглу – д.м.н., проф., директор Научно-исследовательского института педиатрии Рагимова Наилия Джалил гызы – к.м.н., доцент, зам.директора по науке указанного учреждения

Az 1065 Баку, ул.Басти Багирова, д. 17.

дование биологических сред ребенка (кровь, слюна, моча) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), проводили бактериологическое исследование различных сред организма, как нестерильных локусов, так и гемокультуры. Уровень цитокинов определяли стандартным методом твердофазового («сэндвич»-вариант) ИФА с использованием диагностических тест-систем производства «Вектор-Бест» (Новосибирск). Образцы сыворотки крови (0,5–1,0 мл) новорожденных, взятые на 3–5-е сутки жизни, хранили до определения цитокинов при  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Полиморфизм генов промоторных регионов ИЛ-1 $\beta$  в позициях (–31), (+3954), (–511), ИЛ-6 в позициях –174, –572, –597, ИЛ-18 в позициях –656, –137, +105 и ИЛ-10 в позициях –592, –819 и –1082 определялся у 76 здоровых и 50 новорожденных с внутриутробными инфекциями. Сравнительный анализ полиморфизма генов интерлейкинов проводился по следующей методике. Образцы сыворотки крови (5 мл) смешивались с 0,5 МЭДТА и хранились при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Экстракция ДНК проводилась по методу «Saltinout». С целью определения полиморфизма генов использовались методы PCR–RFLP (Polimeraza change reaction – полимеразная цепная реакция–Restriction Fragment Length Polymorphism – полиморфизм длины рестрикционных фрагментов). При амплификации генов различных цитокинов использовались олигонуклеотидные праймеры, комплементарные фланкирующим областям амплифицируемого ДНК фрагмента. После ПЦР амплифицированные фрагменты ДНК при помощи рестриктазы *Taq* I расщеплялись на фрагменты. Фрагменты RFLP наносились на 2% агарозные гели с 1xTAE буфером (40 мМ Трис-ацетат, 1 мМ ЭДТА pH 8,0) и проводился электрофорез. В последующем гелевые пластинки окрашивались 0.05% раствором бромид этидия. Частота соответствующих аллелей и генотипов у наблюдавшихся здоровых и инфицированных детей рассчитывалась по агарозным гелям. Достоверность полученных данных определялась при помощи  $\chi^2$ -теста с использованием SPSS компьютерной программы.

С целью определения функционального полиморфизма генов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 проводилось наблюдение за 63 новорожденными с внутриутробной инфекцией, верифицированной ИФА и ПЦР. Среди инфицированных новорожденных диагностирована цитомегаловирусная инфекция у 27, микст-инфекция (цитомегаловирус+герпесвирус, цитомегаловирус+токсоплазма) у 20 и бактериальная инфекция у 16 новорожденных. Из них у 7 новорожденных был диагностирован сепсис, у 9 – локальный воспалительный процесс инфекционного генеза (пневмония, пиодермия, омфалит, остеомиелит, конъюнктивит, отит).

Из 63 детей 37 родились доношенными и 26 недоношенными. Средний гестационный возраст доношенных детей на момент рождения составил  $38,5\pm 0,2$  нед, недоношенных детей с низкой мас-

сой тела –  $33,6\pm 0,3$  нед, с очень низкой массой тела –  $29,6\pm 0,4$  нед, с экстремально низкой массой тела –  $26,3\pm 0,5$  нед. При этом колебания среднего значения массы тела у доношенных новорожденных находились в пределах  $3000\pm 117$  г, у недоношенных детей –  $1892\pm 42$ ,  $1226\pm 29$  и  $900\pm 62$  г соответственно. Контрольную группу составили 76 новорожденных без признаков инфекции.

## Результаты и обсуждение

Ведущими в клинической картине заболевания у наблюдавшихся новорожденных выступали интоксикационный, желтушный синдромы, неврологические расстройства, синдром дыхательных расстройств. Полиморфизм проявлений внутриутробных инфекций был обусловлен рядом гомеостатических особенностей организма, а также врожденным иммунодефицитом. Дыхательная недостаточность сохранялась длительное время, а также развивалась пневмония. Течение раннего периода адаптации у инфицированных новорожденных осложнялось гнойным конъюнктивитом, бронхолегочными нарушениями. У новорожденных с выявленными сочетанными внутриутробными инфекциями отмечалась гепатоспленомегалия.

Изучение особенностей неврологического статуса у наблюдавшихся новорожденных показало высокую частоту и степень выраженности неврологических симптомов. При анализе неврологического статуса наиболее часто выявлялось гипоксическое поражение ЦНС – у 44 (70,0%) новорожденных. Синдром повышенной возбудимости достоверно чаще наблюдался у детей с цитомегаловирусной инфекцией и со смешанной вирусной инфекцией (у 22,0 и 30% соответственно). Синдром угнетения отмечался чаще у детей со смешанной инфекцией (у 80%).

Для инфицированных новорожденных было характерно наличие судорожного синдрома. Судороги носили преимущественно фокальный или мультифокальный характер. Судороги отмечались у 18,8% детей с бактериальной инфекцией, тогда как у детей с цитомегаловирусной инфекцией – лишь у 10%.

По результатам анализа характера структурных изменений в головном мозге, полученным при использовании инструментальных методов исследования, у доношенных и недоношенных детей преобладали внутрочерепные кровоизлияния. При нейросонографии встречались также такие поражения, как вентрикуломегалия и вентрикулит, являющиеся проявлением генерализованной внутриутробной инфекции. Формирование множественных кист и перивентрикулярной лейкомаляции чаще наблюдалось у новорожденных со смешанной инфекцией.

Изучение уровня интерлейкинов у новорожденных с врожденными инфекциями выявило наличие дисбаланса в цитокиновом профиле и преобладание Th1 компонента иммунного ответа. Это подтверждалось повышением уровня провоспалитель-

ных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18) цитокинов и снижением уровня противовоспалительного цитокина (ИЛ-10) в сравнении с показателями контрольной группы.

В результате исследования полиморфизма генов ИЛ-6 в позициях  $-174$  G/C,  $-572$  G/C и  $-572$  G/A были выявлены достоверно значимые различия аллельных вариантов G и C между здоровыми и инфицированными новорожденными в позиции  $-174$ . Так, у больных установлен значительно более высокий уровень аллеля G (у 65% больных и у 43,4% здоровых). Частота аллеля C у здоровых новорожденных равнялась 56,6%; встречаемость CC генотипа составляла 47,4%.

Также была установлена зависимость между аллельными вариантами в позиции  $-572$  G/C. Низкая встречаемость аллеля G (65,8%) отмечена у новорожденных контрольной группы, в то время как у инфицированных она составила 88%. В позиции  $-572$  установлена коррелятивная связь между аллелями G/C и генотипом больных детей. Частота аллеля C значительно ниже (в 2,8 раза) у больных новорожденных. Помимо этого гомозигота CC не встречалась у инфицированных новорожденных, тогда как у здоровых ее частота составила 17,1%. Статистическая корреляция между заболеванием и аллельными вариантами G/A в позиции  $-597$  не обнаружена.

Особый интерес представляет зависимость от гаплотипов и гаплогенотипов у здоровых и больных новорожденных. Частота гаплотипа GCC в контрольной группе составила 24,3%, у больных – 2%. Соответственно этому у здоровых новорожденных частота гаплогенотипа GCC/GCC составила 17,1%; у больных данный гаплогенотип не обнаружен. Полученные нами данные свидетельствуют об ассоциации аллельных вариантов гена ИЛ-6 с внутриутробными инфекциями, в особенности в позициях  $-572$  G/C(C $\rightarrow$ G) и  $174$  G/C(C $\rightarrow$ G). Носители аллельного варианта  $-572$ G и  $-174$  G гена ИЛ-6 имеют повышенный риск к инфекциям по сравнению с вариантом C/C в этих локусах.

Определение нуклеотидных последовательностей C и T в регуляторной части промотора гена ИЛ-1 $\beta$  за исключением позиции  $-511$  не показало ассоциации с внутриутробными инфекциями. Частота аллеля C в ИЛ-1 $\beta$  позиции  $-511$  была выше у больных новорожденных по сравнению со здоровыми. Частота T аллеля и TT генотипа гена ИЛ-1 $\beta$  была выше у здоровых детей. Следует отметить, что установленные точечные мутации в промоторной части гена ИЛ-1 $\beta$  ( $-511$  вариант) оказывают влияние на развитие и формирование перинатальных инфекций и значительно повышают риск заболеваний (табл. 1).

В ряду иммунорегуляторных медиаторов ИЛ-18 занимает особое положение, так как является одним из ключевых цитокинов, участвующих в формировании врожденного и приобретенного иммунного ответа. Нами изучалась частота встречаемости аллельных вариантов в промоторе гена ИЛ-18 в пози-

циях  $-656$ ,  $-137$ ,  $+105$  у новорожденных с внутриутробными инфекциями и у здоровых новорожденных (табл. 2). Исследование полиморфизма промотора гена ИЛ-18 в позиции  $-656$  выявило однонуклеотидные замещения у новорожденных с внутриутробными инфекциями. У инфицированных детей в позиции  $-656$  ИЛ-18 наблюдалась низкая частота T аллеля по сравнению со здоровыми (соответственно 31 и 52,6%), гомозигот с генотипом TT было на 30% больше в группе здоровых. В когорте больных только у одного ребенка встречался генотип TT.

Обратная зависимость наблюдалась по G аллельному варианту. Носителей аллеля G в контрольной группе было 47,4%, в группе больных – 69%. Таким образом, выявлено статистически значимое повышение частоты аллеля G (T $\rightarrow$ G) в позиции  $-656$  у новорожденных с внутриутробными инфекциями. Определение аллельных вариантов полиморфизма промотора гена ИЛ-18 в позиции  $-137$  показало снижение частоты встречаемости аллеля G (65%) и генотипа GG (52%) у больных детей по сравнению с контрольной группой – соответственно 79,6 и 68,7%. Достоверной разницы в позиции  $+105$  гена ИЛ-18 между инфицированными и здоровыми новорожденными не отмечено.

Четкая закономерность по локусу ИЛ-18 наблюдалась по частоте встречаемости гаплотипов и гаплогенотипов. Носители CTG гаплотипа в группе здоровых детей составляли 7,9%, в то время как у больных этот гаплотип не встречался. Аналогичная картина отмечена при сравнении ATG/CTG гаплогенотипа, который не был выявлен у больных, в то время как у здоровых составлял 15,8%.

Выявленная ассоциация продукции ИЛ-18 с аллельными вариантами промоторного региона гена ИЛ-18 в позициях  $-656$  и  $-137$  свидетельствует о генетической детерминированности уровня синтеза этого интерлейкина. В свою очередь установленное возрастание частоты встречаемости генотипов, ассоциированных с высоким уровнем продукции ИЛ-18, указывает на патогенетическую активность при внутриутробной инфекции.

Сочетанное носительство гаплогенотипа может оказывать существенное влияние на соотношение экспрессии и продукции этих белков и служить одной из основных причин дисрегуляции воспалительного процесса. Причинами разницы в продукции цитокина могут быть обусловленные мутацией изменения скорости транскрипции, стабильности мРНК или активности синтезируемого белка.

Данные о связи продукции ИЛ-18 с аллельным полиморфизмом промотора гена у больных с внутриутробными инфекциями и здоровых новорожденных представляют несомненный интерес. Функциональная значимость однонуклеотидных мутаций в промоторной области гена выражается в стимуляции продукции гена ИЛ-18 у инфицированных детей.

Таблица 1. Частота встречаемости аллелей и генотипов по локусам генов ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  у здоровых и больных новорожденных

Генотип ИЛ-6 (-174) G/C, абс. (%)	Больные (n=50)	Контрольная группа (n=76)
GG	27 (54,0)	26 (34,2)
GC	11 (22,0)	14 (18,4)
CC	12 (24,0)	36 (47,4)
Частота аллелей абс., %		
G	65 (32,5)	33 (43,4)
C	35 (17,5)	43 (56,6)
Равенство Харди–Вайнберга	0,001**	0,00**
Тест $\chi^2$		
GG, GC, CC		0,026*
GG, CC		0,007**
GG, GC+CC		0,028*
GG+GC, CC		0,008**
G, C		0,019*
ИЛ-6 (-572) G/C, абс. (%)		
GG	38 (76,0)	37 (48,7)
GC	12 (24,0)	26 (34,2)
CC	0 (0)	13 (17,1)
Частота аллелей, абс. %		
G	44 (88,0)	50 (65,8)
C	6 (12,0)	26 (34,2)
Равенство Харди–Вайнберга	0,548 <sup>n.s</sup>	0,248 <sup>n.s</sup>
Тест $\chi^2$		
GG, GC, CC		0,001**
GG, CC		0,001**
GG, GC+CC		0,002**
GG+GC, CC		0,002**
G, C		0,005**
ИЛ-1 $\beta$ (-511), абс. (%)		
CC	29 (58,0)	20 (26,3)
CT	11 (22,0)	22 (29,0)
TT	10 (20,0)	34 (44,7)
Частота аллелей абс. (%)		
C	34,5 (69,0)	31 (40,8)
T	15,5 (31,0)	45 (59,2)
Равенство Харди–Вайнберга	0,004**	0,020*
Тест $\chi^2$		
CC, CT, TT		0,001**
CC, TT		0,000**
CC, CT+TT		0,000**
CC+CT, TT		0,004**
C, T		0,002**

Примечание. Здесь и в табл. 2: \*-5%, \*\*-1% – статистическая значимая разница.

Определение полиморфизма промоторной части гена ИЛ-10 показало, что гомозиготные носители аллелей СС имеют повышенный риск к инфекциям, а также высокий уровень синтезируемого ИЛ-10. Гомозиготные носители аллельного варианта СС полиморфного локусов –592 и –819 исходно продуцируют большее количество цитокина ИЛ-10 по сравнению с генотипами АА и ТТ.

Таким образом, в результате проведенных исследований обнаружены функционально значимые полиморфизмы в промоторном регионе гена ИЛ-10 в позиции –592 А/С, –819 Т/С, возникшие в результате одиночных нуклеотидных замен.

Ассоциация, установленная между однонуклеотидными заменами в генах интерлейкинов и частотой заболеваемости внутриутробными инфекциями, способствует определению групп риска и генотипов предрасположенности к инфекциям. Эти данные могут быть использованы как эффективные мар-

керы для прогнозирования. Особый интерес представляет прямая корреляционная зависимость между аллельными вариантами генов интерлейкинов и продукцией соответствующих цитокинов. Выявленная ассоциация уровня цитокинов с аллельными вариантами промоторных регионов генов интерлейкинов свидетельствует о генетической детерминированности их продукции.

Таким образом, установлено, что нуклеотидные полиморфизмы (SNP), локализованные в промоторах регуляторных участков генов цитокинов, способствуют их влиянию на транскрипционную активность генов, тем самым изменяя уровень соответствующих цитокинов. Полученные данные позволяют использовать определение полиморфизма генов цитокинов у новорожденных в качестве предиктора врожденной инфекции.

Таблица 2. Частота встречаемости аллелей и генотипов по локусам ИЛ-18, ИЛ-10 у здоровых и больных новорожденных

Генотип	Больные (n=50)	Контрольная группа (n=76)
ИЛ-18 (–656), абс. (%)		
ТТ	1 (2,0)	23 (30,3)
TG	29 (58,0)	34 (44,7)
GG	20 (40,0)	19 (25)
Частота аллелей, абс. %		
T	15,5 (31,0)	40 (52,6)
G	34,5 (69,0)	36 (47,4)
Равенство Харди–Вайнберга	0,016*	0,770 <sup>n.s</sup>
Тест $\chi^2$		
ТТ, TG, GG		0,000**
ТТ, GG		0,000**
ТТ, TG+GG		0,000**
ТТ+TG, GG		0,07 <sup>n.s</sup>
T, G		0,018*
ИЛ-18 (–137), абс. (%)		
GG	26 (52,0)	53 (69,7)
GC	13 (26,0)	15 (19,8)
CC	11 (22,0)	8 (10,5)
Частота аллелей, абс. %		
G	32 (65,0)	60 (79,6)
C	17 (35,0)	15 (20,4)
Равенство Харди–Вайнберга	0,008**	0,041*
Тест $\chi^2$		
GG, GC, CC (Additiv)		0,096 <sup>n.s</sup>
GG, CC		0,044*
GG, GC+CC		0,044*
GG+GC, CC		0,078 <sup>n.s</sup>
G, C		0,069 <sup>n.s</sup>
ИЛ-10 (–819), абс. (%)		
ТТ	0 (0,0)	14 (18,4)

Продолжение Таблицы 2.

ТС	16 (32,0)	32 (42,1)
СС	34 (68,0)	30 (39,5)
Частота аллелей, абс. %		
Т	8 (16,0)	30 (39,5)
С	42 (84,0)	46 (60,5)
Равенство Харди–Вайнберга	0,175 <sup>n.s</sup>	0,730 <sup>n.s</sup>
$\chi^2$		
ТТ, ТС, СС		0,001**
ТТ, СС		0,000**
ТТ, ТС+СС		0,001**
ТТ+ТС, СС		0,002**
Т, С		0,005**
ИЛ-10 (–592), абс. (%)		
АА	0 (0,0)	14 (18,4)
АС	16 (32,0)	32 (42,1)
СС	34 (68,0)	30 (39,5)
Частота аллелей, абс. %		
А	8 (16,0)	30 (39,5)
С	42 (84,0)	46 (60,5)
Равенство Харди–Вайнберга	0,175 <sup>n.s</sup>	0,730 <sup>n.s</sup>
Тест $\chi^2$		
АА, АС, СС		0,001**
АА, СС		0,000**
АА, АС+СС		0,001**
АА+АС, СС		0,002**
А, С		0,005**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.Н. Общебиологическая проблема: закономерности и их последствия перинатального инфицирования человека. Педиатрия 2012; 91: 3: 27. (Shabalov N.N. General biological problem: patterns and their impact on perinatal human infections. *Pediatrics* 2012; 91: 3: 27.)
2. Тирская Ю.И., Белкова Т.Н., Рудакова Е.Б. и др. Врачебная тактика при внутриутробных инфекциях. Акушерство и гинекология 2011; 8: 42–47. (Thirskaya Yu.I., Belkova T.N., Rudakova E.B. et al. Medical Management of intrauterine infection. *Akusherstvo i ginekologiya* 2011; 8: 42–47.)
3. Васильев В.В., Скрипченко Н.В., Романова Е.С. и др. Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе беременная–плод–ребенок первого года жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 58: 3: 92–97. (Vasilyev V.V., Skripchenko N.V., Romanova E.S. et al. The diagnosis and prediction of some congenital infections in the pregnant woman-fetus-baby in the first year of life system. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2013; 58: 3: 92–97.)
4. Sampedo M.A., Martinez L.A., Teatino P.M., Rodriguez-Granger J. Diagnosis of congenital infection. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2011; 29: Suppl 5: 15–20.
5. Долгих Т.И., Белкова Т.Н., Тирская Ю.И. др. Клинико-иммунологические аспекты внутриутробных инфекций с поражением центральной нервной системы у новорожденных. Цитокины и воспаление 2011; 1: 12–17. (Dolgikh T.I., Belkova T.N., Thirskaya Yu.I. et al. Clinical and immunological aspects of intrauterine infection with damage of central nervous system in newborns. *Tsitokiny i vozspalenie* 2011; 1: 12–17.)
6. Мироненко М.И., Долгих Т.И. Роль аллельного полиморфизма генов CD14, TLR2, TLR6 в развитие инфекции, вызванной семейством Herpesviridae. Мед иммунол 2010; 12: 1–2: 151–154. (Mironenko M.M., Dolgikh T.I. Development of intrauterine infection caused by Herpesviridae: a role of CD14, TLR2, TLR6 allelic polymorphism. *Med immunol* 2010; 12: 1–2: 151–154.)
7. Цыган В.Н., Иванов А.М., Камилова Т.А. и др. Генный полиморфизм иммуногенетической сигнальной системы. Инфектология 2011; 3: 2: 21–27. (Sigan V.N., Ivanov A.M., Kamilova T.A. et al. Gene polymorphism immunogenetic signaling system. *Infektologiya* 2011; 3: 2: 21–27.)
8. Клаг У.С., Каммингс М.Р. Основы генетики. Пер. с англ. М.: Техносфера, 2009; 896. (Klug U.S., Cummings M.R. *Fundamentals of Genetics*. M.: Technosphere, 2009; 896.)
9. Макконки Э. Мир биологии и медицины. Геном человека. Пер. с англ. М.: Техносфера, 2009; 288. (McConkie E. *World of biology and medicine. Human's Genome*. M.: Technosphere 2009; 288)
10. Hallman M. Premature birth and diseases in premature infants: common genetic background? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: Suppl 1: 21–24.

Поступила 09.02.15