

# ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЦИТОКИНОВ: ПРОШЛОЕ И БУДУЩЕЕ

Л.В. Пузырева, А.Д. Сафонов

ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Омск, Россия

**Резюме.** Молекулярная генетика открывает новые горизонты в современной медицине, особенно сейчас, когда многим заболеваниям уделяется огромное значение в виду их распространенности среди различных слоев населения. Чрезвычайно высокой степенью полиморфизма обладают гены интерлейкинов, из которых достаточно широко изучен полиморфизм фактора некроза опухоли. Пациенты с ВИЧ-инфекцией на территории России в настоящее время обуславливают самую высокую степень летальности, что является наиболее актуальной и социально значимой проблемой здравоохранения. Изучение данной проблемы привлекает многих исследователей. Особенно интересны работы в плане генетической невосприимчивости к вирусу и влияния продукции цитокинов на прогноз заболевания. Одним из факторов, влияющих на репликацию ВИЧ в организме, являются цитокины. Некоторые из них, в том числе фактор некроза опухоли и интерлейкин-6, могут способствовать репликации ВИЧ, повышая экспрессию регуляторных генов вируса. По мере прогрессирования заболевания параллельно нарастанию уровня противовоспалительных цитокинов, обуславливающих относительно малоэффективное в данном случае нарастание уровня антител, происходит угнетение Т-хелперного ответа, стимулирующего сильный клеточный компонент. Функционирование цитокиновой сети при ВИЧ-инфекции зависит от многих причин, в число которых входят индивидуальные различия в продукции цитокинов, обусловленные рядом генетических особенностей, наличие оппортунистической инфекции. Изучение цитокинов у пациентов с ВИЧ-инфекцией в клинической практике является необходимым для оценки прогноза течения болезни к неблагоприятному быстрому переходу в СПИД, что важно учитывать в выборе тактики поддерживающей терапии ВИЧ-инфицированных пациентов. Учитывая недостаточную эффективность современных методов лечения, восстановление и модулирование баланса цитокинов усилит антивирусную активность иммунной системы, влияя на факторы, блокирующие репликацию вируса иммунодефицита человека.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, цитокины, ВИЧ-инфекция, противовоспалительные цитокины, провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли.

## CYTOKINES GENETIC POLYMORPHISM: THE PAST AND THE FUTURE

Puzyryova L.V., Safonov A.D.

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

**Abstract.** The molecular genetics opens the new horizons in modern medicine, especially now when many diseases are given huge value in a type of their prevalence among various groups of population. Extremely high interleukin genes polymorphism degrees are studied well especially genetic polymorphism of tumor necrosis factor. Patients with HIV infection in the territory of Russia cause now the highest degree of mortality that is the most actual and socially significant problem of healthcare. This problems studying attracts many researchers. Works in respect of genetic immunity to a virus and influence of cytokines production on the disease forecast are especially interesting. One of the HIV replication influencing factors are cytokines, some of which, including the tumor necrosis factor and interleukin-6 can promote replication of HIV, raising an expression of virus regulatory genes. During disease progress in parallel of anti-inflammatory cytokines level increase (causing in this case rather ineffective antibodies level increase) there is an T-helpers suppression stimulating a strong cellular component. Cytokine network functioning during HIV infection depends on many reasons which the in-

---

**Адрес для переписки:**

Пузырева Лариса Владимировна  
644010, Россия, г. Омск, ул. Сергея Лазо, 2,  
Омский государственный медицинский университет МЗ РФ.  
Тел.: (3812) 53-26-66. E-mail: puzirevalv@mail.ru

**Contacts:**

Larisa V. Puzyryova  
644010, Russian Federation, Omsk, Sergey Lazo str., 2,  
Omsk State Medical University.  
Phone: (3812) 53-26-66. E-mail: puzirevalv@mail.ru

**Библиографическое описание:**

Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2. С. 103–108. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108

**Citation:**

Puzyryova L.V., Safonov A.D. Cytokines genetic polymorphism: the past and the future // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2016, vol. 6, no. 2, pp. 103–108. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108

dividual variation in cytokine production caused by a number of genetic features, as well as an existence of opportunistic infection. Cytokines polymorphism determination in HIV infected patients is necessary in clinical practice for disease progression forecast to adverse fast transition to AIDS that it is important to consider in a choice of tactics of the supporting therapy of HIV-positive patients. Considering insufficient efficiency of modern methods of treatment, restoration and modulation of cytokines balance will increase anti-virus activity of immune system, influencing the factors blocking replication of a HIV.

**Key words:** *polymorphism of genes, cytokine, HIV infection, anti-inflammatory cytokines, pro-inflammatory cytokines, tumor necrosis factor.*

Современные успехи молекулярной генетики привели к возможности реального выделения и изучения генетических маркеров у пациентов с различными заболеваниями в клинической практике. Характерной особенностью молекулярной медицины как науки, основанной на данных о молекулярной структуре генома человека, является ее индивидуальный характер. Она направлена на коррекцию патологического процесса у конкретного человека с учетом уникальных особенностей его генома [1, 12]. Другой особенностью является профилактическая направленность, когда полученные задолго до болезни сведения о геноме, могут предупредить развитие заболевания или ликвидировать его [12]. Известно, что неблагоприятный генетический фон реализуется при взаимодействии с факторами среды, что проявляется формированием патологического фенотипа [4, 14].

При исследовании патогенеза различных заболеваний большое внимание уделяется патогенетическим механизмам, происходящим на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях, в том числе роли цитокинов. Исследование генов, контролирующих активность цитокинов, являющихся медиаторами воспаления, — одна из важных задач в раскрытии патогенетических звеньев инициации и течения заболеваний, и выявлении на ранних сроках предрасположенности к заболеваниям. Знание их роли в патогенезе многих заболеваний позволяет, с одной стороны, прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее течения, с другой — индивидуально подобрать специфическую терапию для конкретного пациента [21]. Гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма [27].

Генетический контроль экспрессии провоспалительных цитокинов достаточно широко изучен, например полиморфизм фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ).

TNF $\alpha$  представляет собой белок, синтезируемый различными клетками (моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами, натуральными киллерами, тучными клетками) и играющим ключевую роль в развитии воспалительного ответа (инициирует синтез IL-1, IL-6, активирует макрофаги, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [18]. TNF $\alpha$  является звеном в патогенезе большинства инфекционных и иммунопатологических заболеваний, где он может выполнять различные функции, главным обра-

зом выступая в качестве медиатора развития реакций врожденного иммунитета. Однако повышенная продукция TNF $\alpha$  играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, реакций отторжения трансплантата и может быть причиной развития септического шока и осложнений острых воспалительных процессов [22].

Исследованию TNF $\alpha$  посвящено много работ и его значение рассмотрено при многих видах патологии. Одним из первых инфекционных заболеваний человека, развитие которого удалось связать с вариабельностью гена TNF $\alpha$ , являлась малярия. Стало известно, что носителям полиморфного аллеля –308\*А свойствен высокий риск заболевания церебральной формой малярии [35].

При исследовании детей с менингококковой инфекцией было сделано заключение о влиянии генетических полиморфизмов отвечающих за увеличения продукции TNF $\alpha$  на исход заболевания [36]. Присутствие хотя бы одной копии высокопродуктивного аллеля –308\*А в генотипе ребенка повышала вероятность летального исхода от менингококковой инфекции в 2,5 раза [30].

Исследования, посвященные связи генотипа TNF $\alpha$  с туберкулезом, дали различные результаты. По данным А. Бикмаевой и др. (2002), полиморфный аллель –308\*А значительно чаще встречается среди больных легочным туберкулезом, то есть является фактором риска при данной патологии [3]. Противоположный результат получила группа исследователей под руководством Selvaraj (2001). По их данным, варианты –238\*А и –308\*А сами по себе не только не играют никакой роли при развитии туберкулеза, но даже оказывают протективное действие в сочетании с вариантом гена HLA-B17 главного комплекса гистосовместимости первого класса. Однако следует отметить, что сочетание соответствующих гаплотипов HLA-B17/TNFA–238\*А и HLA-B17/TNFA–308\*А защищает человека от развития легочного туберкулеза только на первых этапах заболевания, на стадии же иммунного ответа наличие подобного генотипа у пациентов способствует ухудшению состояния и возникновению рецидивов [37]. При исследовании пациентов с инфильтративным туберкулезом легких коллектив авторов выявил прямую связь между клинической и иммунологической эффективностью лечения. Замедления рассасывания инфильтратов в легочной ткани наблюда-

лись у пациентов с выявленной активной экспрессией IL-6, а экспрессия IL-12 и IL-1 $\beta$  приводила к обратному клиническому результату лечения [15].

Изначально TNF $\alpha$  считался противоопухолевым цитокином, однако детальные исследования, проведенные в середине 90-х гг., опровергли это утверждение и выдвинули противоположное: TNF $\alpha$  *in vitro* [32] и *in vivo* [29] обладает туморогенным действием. Причем, помимо прямого влияния на формирование опухолевой ткани, TNF $\alpha$  также способствует росту сосудов и экспрессии адгезионных молекул, вовлеченных в метастазирование трансформированных клеток [34].

Известно, что при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка [39], ревматоидный артрит [28], рассеянный склероз [38]) отмечается повышение секреции TNF $\alpha$ .

Цитокины определяют сложные межклеточные кооперативные взаимоотношения иммунокомпетентных клеток и при этом имеют свой генетический маркер [21, 40].

Цитокины играют существенную роль в контроле всех стадий развития и поддержания аллергических реакций и воспаления, поэтому анализ регуляции их активности имеет очень большое значение для понимания молекулярных основ патогенеза многих заболеваний [4, 14, 31, 33]. Так, например наличие полиморфизма генов цитокинов IL-4 и IL-17A часто встречается у пациентов с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (70,2 и 67,5%) [10]. У детей, больных псевдотуберкулезом, в 1 неделю болезни отмечалось снижение IFN $\gamma$ , тогда как содержание IL-4 и IL-8 в периферической крови увеличивалось. На 2–3 неделе болезни при стихании клинических проявлений была зарегистрирована постепенная нормализация уровня IFN $\gamma$ , показатель IL-4 нарастал, что свидетельствовало об активации гуморального иммунитета [2].

По результатам научной работы Г.Ф. Железниковой, важной характеристикой иммунной реактивности в острую фазу инфекции у детей могут служить концентрации провоспалительных монокинов TNF $\alpha$  и IL-1 *in vivo* и *in vitro*, которые тесно связаны с исходной резистентностью к патогену. При наличии вируса эпидемического паротита наблюдается угнетение TNF $\alpha$  и IL-1 по мере роста вирусной нагрузки и уровня иммунного ответа. Бактериальные антигены, чаще вызывают нарастание цитокинового ответа по мере увеличения антигенной нагрузки [8]. У детей, больных ветряной оспой, наблюдалось развитие ветряночных энцефалитов при повышенном содержании IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN $\gamma$  и IL-10 на 2-й неделе болезни [9].

У взрослых на фоне вирусной инфекции, а именно гриппа, был отмечен продолжительный интоксикационный синдром, который коррелировал с высокой концентрацией TNF $\alpha$ ,

IL-6, IL-8, IL-1Ra, IL-10 в крови исследуемых [6]. У пациентов с токсоплазмозом изменения концентрации IFN $\gamma$  в динамике имели прогностическое значение. Так, при обследовании через месяц после лечения у всех пациентов с циклическим течением хронического манифестного токсоплазмоза концентрация IFN $\gamma$  превышала 500 пг/мл, в то время как при рецидивирующем течении болезни она превысила 400 пг/мл только у одного пациента. Данную закономерность авторы предлагают использовать для точного прогноза течения болезни [13].

Изучение проблемы ВИЧ-инфекции привлекает многих исследователей. Особенно интересны работы в плане генетической невосприимчивости к вирусу. У здоровых людей, несмотря на их постоянные тесные контакты с ВИЧ-положительными, образуется видоизмененный (мутантный) белок CCR5, который вместе с CD4-рецептором принимает участие в проникновении вируса в клетки. Мутантный белок CCR5, в отличие от обычного, не способен взаимодействовать с вирусными частицами, а в результате вирус не может проникнуть в клетки. Гомозиготные носители указанного полиморфизма обладают практически полной резистентностью к инфицированию ВИЧ [19].

Многие авторы указывают о необходимости генотипического исследования у пациентов с ВИЧ перед началом лечения для подбора антиретровирусной терапии [17]. Так в различных областях России частота невосприимчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы и ингибиторам протеазы у ВИЧ-1 нелеченных больных составила 6,1 и 3,9% соответственно, что говорит о первичной резистентности организма [5]. Был установлен факт циркуляции среди нелеченных пациентов с ВИЧ-инфекцией вирусов с мутациями, определяющими резистентность к ингибиторам интегразы: ралтегравир и элвитегравир [7].

При ВИЧ-инфекции Т-хелперный ответ определяет скорость прогрессирования заболевания. С одной стороны иммунный ответ контролирует размножение вируса и пациенты остаются клинически здоровыми с минимальной потерей клеток. С другой стороны, при неспособности противостоять размножению вируса происходит быстрое снижение количества Т-клеток и через 2–3 года после заражения развивается СПИД [26]. У ВИЧ-инфицированных лиц наблюдается ранний функциональный дефект клеточного иммунитета в виде нарушения лимфоцитарно-пролиферативного ответа на вирусные антигены. Известно, что величина Т-лимфоцитарной пролиферации и цитокиновой продукции коррелируют с клиническим статусом. Судьба инфекции, как и при других заболеваниях, зависит от продуцируемых Т-хелперами цитокинов. Авторы указывают, что в раннюю стадию ВИЧ-инфекции наблюдается гиперпродукция про-

воспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-5, IL-13) и понижение продукции регуляторных цитокинов (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12). Нарушение продукции цитокинов является прогностически неблагоприятным фактором [26].

Оценка уровня IL-8 у ВИЧ-инфицированных лиц показала, что по мере прогрессирования заболевания и перехода в III клиническую стадию, а также развитие оппортунистических инфекций приводило к снижению исследуемого показателя. Однако в стадию СПИД, при развитии клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции и туберкулеза, наблюдался спонтанный рост IL-8 [24]. При исследовании генов цитокинов у лиц с ВИЧ-инфекцией гиперпродукция IL-4 приводит к быстрому прогрессированию заболевания [23].

Выявлена определенная зависимость уровня продукции IgE от IFN $\gamma$  на разных стадиях ВИЧ-инфекции: значительное увеличение концентрации IFN $\gamma$  в бессимптомной стадии заболевания с дальнейшим ее снижением по мере прогрессирования болезни и гиперпродукция IgE на всех стадиях заболевания [24].

При исследовании аллелей гена IL-28B было зарегистрировано только 6,9% случаев сочетания неблагоприятных генотипов при прогнозировании эффективности противовирусной терапии и возможности спонтанной ремиссии вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Благоприятное сочетание генотипов было отмечено в 53% случаев [25].

Коллектив авторов проводил исследование против- и провоспалительных цитокинов у иммунодефицитных пациентов, по результатам которого были сделаны следующие выводы. У пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечалась высокая концентрация IL-1 $\alpha$  и IL-1Ra в сочетании со снижением спонтанной продукции TNF $\alpha$  мононуклеаров периферической крови, что находится в прямой зависимости от стадии заболевания. Однако при антигенемии отмечалась гиперпродукция TNF $\alpha$  при отсутствии в сыворотке IL-1 $\alpha$  и IL-1Ra, но сохраненных показателях их спонтанной и индуцированной продукции и высоких концентрациях в моче. Дисбаланс изученных цитокинов ассоциируется с множе-

ственными осложнениями при ВИЧ-инфекции и является промултером клинической манифестации заболевания [16].

Большое клиническое и прогностическое значение имеет соотношение IFN $\gamma$ /IL-10, отражающее баланс Th1/Th2. Нарастание данного показателя происходит при адекватной антибактериальной терапии, что обеспечивает приоритет клеточных реакций иммунитета, имеющих решающее значение для выздоровления при оппортунистических инфекциях. Неуклонное снижение соотношения IFN $\gamma$ /IL-10, несмотря на терапию, указывает на высокий риск неблагоприятного исхода [11].

Для оценки активности воспалительного процесса, прогнозирования его исходов и дифференциальной диагностики вирусных заболеваний (вирусные гепатиты А, В, С, герпетическая, цитомегаловирусная, папилломавирусная инфекции) предлагается определять провоспалительные цитокины (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) и IFN $\gamma$  [20].

Учитывая недостаточную эффективность современных методов лечения, восстановление и модулирование баланса цитокинов усилит антивирусную активность иммунной системы, влияя на факторы, блокирующие репликацию вируса. Важными преимуществами генной диагностики перед другими методами являются его независимость от физиологического состояния, его неизменчивость и однократное выполнение. Результаты подобного исследования дают информацию о слабых сторонах пациента, что позволяет проводить прицельную профилактику заболеваний; также можно быть уверенными в том, что лекарственные препараты будут назначены в соответствии с индивидуальными особенностями организма больного. Исследование полиморфизма генов открывает новые горизонты в выявлении групп риска и выборе оптимальной терапии для каждого пациента.

Изучение цитокинов у пациентов с ВИЧ-инфекцией в клинической практике является необходимым для оценки прогноза течения болезни к неблагоприятному быстрому переходу в СПИД, что важно учитывать в выборе тактики поддерживающей терапии ВИЧ-инфицированных пациентов.

## Список литературы/References

1. Андреева М.Г., Латфуллин И.А., Аскарова А.Н., Мухамадиева Р.Г. Влияние генотипа на выбор терапии при артериальной гипертензии // Врач. 2002. № 9. С. 27–28. [Andreyeva M.G., Latfullin I.A., Askarova A.N., Mukhamadiyeva R.G. Influence of a genotype on a therapy choice at an arterial hypertension. *Vrach = Physician*, 2002, no. 9, pp. 27–28. (In Russ.)]
2. Бениова С.Н., Маркелова Е.В. Иммунопатогенетические аспекты псевдотуберкулеза у детей // Медицинская иммунология. 2003. Т. 5, № 1–2. С. 49–56. [Beniova S.N., Markelova E.V. Immunopathogenetic aspects of pseudotuberculosis at children. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2003, vol. 5, no. 1–2, pp. 49–56. (In Russ.)]
3. Бикмаева А.Р., Сибирак С.В., Валиахметова Д.Х., Хуснутдинова Е.К. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей альфа у больных инфильтративным туберкулезом легких в Башкирии // Молекулярная биология. 2002. Т. 36, № 5. С. 784–787. [Bikmayeva A.R., Sibiryak S.V., Valiakhmetova D.H., Husnutdinova E.K. Gene polymorphism of tumor necrosis factor alpha in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis in Bashkiria. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology*, 2002, vol. 36, no. 5, pp. 784–787. (In Russ.)]
4. Будчанов Ю.И. Генетика бронхиальной астмы // Практическая медицина. 2010. Т. 6, № 45. С. 19–21. [Budchanov Yu.I. Genetics of bronchial asthma. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2010, vol. 6, no. 45, pp. 19–21. (In Russ.)]

5. Вазкезде Парга Е., Рахманова А.Г., Перез-Альварез Л., Виноградова А.Н., Дельгадо Е., Томсон М., Касадо Г., Сиерра М., Муньез М., Кармона Р., Вега И., Контерас Г., Медрано Л., Османов С., Нахера Р. Анализ мутаций, связанных с лекарственной резистентностью, у нелеченных пациентов, зараженных различными генетическими формами ВИЧ 1 типа, распространенными в странах бывшего Советского Союза // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2009. Т. 1, № 2. С. 50–56. [Vazquez de Parga E., Rakhmanova A.G., Perez-Alvarez L., Vinogradova A.N., Delgado E., Thomson M., Kasado G., Sierra M., Munyez M., Carmona R., Vega I., Konteras G., Medrano L., Ottomans S., Nakhera R. Analysis of mutations associated with drug resistance in untreated patients infected with different genetic forms of HIV type 1, common in the countries of the former Soviet Union. *VICH-infektsiya i immunosupresii = HIV Infection and Immunosuppressions*, 2009, vol. 1, no. 2, pp. 50–56. (In Russ.)]
6. Волощук Л.В., Головачева Е.Г., Мушкатина А.Л., Осидак Л.В., Заришнюк П.В., Го А.А. Взаимосвязь цитокинового статуса выраженности интоксикационного синдрома при гриппе // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 3. С. 263–268. [Voloschuk L.V., Golovacheva E.G., Mushkatina A.L., Osidak L.V., Zarishnyuk P.V., Go A.A. Relationship status cytokine expression of intoxication syndrome with influenza. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, vol. 3, no. 3, pp. 263–268. doi: 10.15789/2220-7619-2013-3-263-268 (In Russ.)]
7. Гафарова И.Э., Шидеева Ж.А., Санджиев Д.Б., Гараев М.М. Анализ полиморфизма гена интегразы в популяции ВИЧ-инфицированных из нозокомиальных очагов вспышки ВИЧ-инфекции 1989 г. на юге России // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55, № 1. С. 16–22. [Gafarova I.E., Shideeva Zh.A., Sandzhiyev D.B., Garayev M.M. Analysis of the integrase gene polymorphism in a population of HIV-positive foci of nosocomial HIV outbreak in 1989 in the south of Russia. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2010, vol. 55, no. 1, pp. 16–22. (In Russ.)]
8. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб.: Фолиант, 2007. 256 с. [Zheleznikova G.F., Ivanova V.V., Monakhova N.E. Variants immunopatogeneza ostrykh infektsii u detei [Options of immunopathogenesis of sharp infections at children]. *SPb.: Foliant, 2007, 256 p.*]
9. Железникова Г.Ф., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Монахова Н.Е. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов при ветряной оспе // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 1. С. 79–84. [Zheleznikova G.F., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Ivanov G.P., Skripchenko E.Yu., Monakhova N.E. The clinical significance of serum levels of cytokines varicella. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 79–84. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-79-84 (In Russ.)]
10. Костина Е.М., Молотилев Б.А., Левашова О.А., Осипова М.В. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и TNFA у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013. № 1. С. 53–58. [Kostina E.M., Molotilov B.A., Levashova O.A., Osipova M.V. The study of gene polymorphism of IL-4, IL-10, IL-17A and TNFA patients with infectious-dependent bronchial asthma. *Immunopatologiya, allergologiya, infektsiologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2013, no. 1, pp. 53–58. (In Russ.)]
11. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Лазанович В.А., Колесникова Н.В., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А., Кузнецова С.Ю., Силич В.В. Дисбаланс цитокинов как фактор патогенеза гнойно-септических заболеваний и иммунокорректирующие эффекты лейкинферона // Медицинская иммунология. 2002. Т. 4, № 1. С. 11–20. [Kuznecov V.P., Markelova E.V., Lazanovich V.A., Kolesnikova N.V., Beljaev D.L., Babajanc A.A., Kuznecova S.Ju., Silich V.V. The imbalance of cytokines as a factor in the pathogenesis of purulent-septic diseases and immunocorrecting effects of interferon alpha. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2002, vol. 4, no. 1, pp. 11–20. (In Russ.)]
12. Латфуллин И.А., Андреева М.Г., Аскарлова А.Н., Мухамадиева Р.Г. Эволюция взглядов на патогенез и терапию артериальной гипертензии с точки зрения генетической предрасположенности к развитию заболевания // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. Т. 2, № 2. С. 28–32. [Latfullin I.A., Andreyeva M.G., Askarova A.N., Mukhamadiyeva R.G. The evolution of views on the pathogenesis and treatment of hypertension in terms of genetic predisposition to disease. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2003, vol. 2, no. 2, pp. 28–32. (In Russ.)]
13. Лобзин Ю.В., Калинина Н.А., Васильев В.В., Сысоев К.А. Иммуномодуляция токсоплазмозом в лечении хронического токсоплазмоза // Медицинская иммунология. 2000. Т. 2, № 3. С. 299–304. [Lobzin Ju.V., Kalinina N.A., Vasil'ev V.V., Sysoev K.A. Immunomodulation with toxoplasmin in treatment of chronic toxoplasmosis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2000, vol. 2, no. 3, pp. 299–304. (In Russ.)]
14. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Роль генетических маркеров в ранней диагностике атопических заболеваний // Педиатрия. 2006. № 3. С. 87–91. [Lokshina E.E., Zaytseva O.V. The role of genetic markers in the early diagnosis of atopic diseases. *Pediatrics = Pediatrics*, 2006, no. 3, pp. 87–91. (In Russ.)]
15. Мезенцева М.В., Стаханов В.А., Захарова М.В., Зотова И.Ф., Трегубова М.И., Шаповал И.М. Цитокины как маркеры развития инфильтративного туберкулеза легких // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 4. С. 367–372. [Mezentseva M.V., Stakhanov V.A., Zakharova M.V., Zotov I.F., Tregubova M.I., Shapoval I.M. Cytokines as markers of infiltrative pulmonary tuberculosis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2011, vol. 1, no. 4, pp. 367–372. doi: 10.15789/2220-7619-2011-4-367-372 (In Russ.)]
16. Москалева Е.В., Петрова А.Г., Смирнова С.В. ВИЧ-инфекция у детей с позиции клинической иммунологии // Сибирский медицинский журнал. 2006. № 9. С. 105–108. [Moskaleva E.V., Petrova A.G., Smirnova S.V. HIV infection at children from a position of clinical immunology. *Sibirskii meditsinskii zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2006, no. 9, pp. 105–108. (In Russ.)]
17. Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Тургина Т.В., Ладная Н.Н. Прогностическое значение результатов генотипирования вирусом иммунодефицита человека, выделенных от больных первичной ВИЧ-инфекцией в 2009 и 2011 годах в Санкт-Петербурге // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. 2012. № 1. С. 171–178. [Musatov V.B., Yakovlev A.A., Turgina T.V., Ladnaya N.N. The prognostic value the results of genotyping HIV isolated from patients with primary HIV infection in 2009 and 2011 in St. Petersburg. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11: Meditsina = The Bulletin of the St. Petersburg University. Series 11: Medicine*, 2012, no. 1, pp. 171–178. (In Russ.)]
18. Недоспасов С.А. Фактор некроза опухолей и лимфотоксин: молекулярная генетика, регуляция продукции и физиологическая роль // Генетика. 2003. Т. 39, № 2. С. 207–214. [Nedospasov S.A. Tumor necrosis factor and lymphotoxin: molecular genetics, production and regulation of physiological role. *Genetika = Genetics*, 2003, vol. 39, no. 2, pp. 207–214. (In Russ.)]
19. Пирожков И.А., Смолянинов А.Б., Четкин А.В., Иволгин Д.А. Возможность применения гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови с генотипом CCR5 DELTA 32/DELTA32 для лечения ВИЧ-инфекции // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014. Т. 13, № 3. С. 28–32. [Pirojkov I.A., Smolyaninov A.B.,

- Chechetkin A.V., Ivolgin D.A. The possibility of using stem cell cord blood genotype CCR5 DELTA 32/DELTA32 for the treatment of HIV infection. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii = Problems of Hematology, Oncology and Immunopathology in Pediatrics*, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 28–32. (In Russ.)]
20. Поповцева О.Н., Юдина С.М., Стародубова Н.И., Степаненко И.В., Науаф О.С. Оценка информативности определения неоптерина и провоспалительных цитокинов при вирусных инфекциях // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 9. С. 32–34. [Popovtseva O.N., Judina S.M., Starodubova N.I., Stepanenko I.V., Nauaf O.S. The evaluation of informativity of determining neopterin, and proinflammatory cytokines in viral infections. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 2002, no. 9, pp. 32–34. (In Russ.)]
  21. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Гайфуллина Р.Ф., Ризванов А.А., Кравцова О.А. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // Практическая медицина. 2010. Т. 6, № 45. С. 41–43. [Rizvanova F.F., Pikuza O.I., Fayzulina R.A., Gayfullina R.F., Rizvanov A.A., Kravtsova O.A. Genetic diagnosis: polymorphism of cytokine genes. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2010, vol. 6, no. 45, pp. 41–43. (In Russ.)]
  22. Рыдловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNFA и патология // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4, № 3. С. 1–10. [Rydlovskaya A.V., Simbircev A.S. Functional polymorphism of a gene of TNFA and pathology. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2005, vol. 4, no. 3, pp. 1–10. (In Russ.)]
  23. Смольникова М.В., Коненков В.И. Клиническая иммуногенетика заболеваний человека // Медицинская иммунология. 2002. Т. 3, № 3. С. 379–389. [Smol'nikova M.V., Konenkov V.I. Clinical immunogenetics of human diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2002, vol. 3, no. 3, pp. 379–389. (In Russ.)]
  24. Сотниченко С.А. Особенности продукции цитокинов при ВИЧ-инфекции // Успехи современного естествознания. 2005. № 5. С. 13–15. [Sotnichenko S.A. Features of cytokine production at HIV infection. *Uspеhi sovremennogo estestvoznaniya = The Successes of Modern Science*, 2005, no. 5, pp. 13–15. (In Russ.)]
  25. Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Ткачева С.В., Якупова Ф.М., Бешимов А.Т. Сравнительный анализ аллелей гена интерлейкина-28В у пациентов при хроническом гепатите С и его сочетании с ВИЧ-инфекцией // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94, № 3. С. 316–320. [Fazylov V.H., Manapova E.R., Tkachyova S.V., Yakupov F.M., Beshimov A.T. Comparative analysis of alleles of interleukin-28B in patients with chronic hepatitis C and combined with HIV infection. *Kazanski meditsinski zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2013, vol. 94, no. 3, pp. 316–320. (In Russ.)]
  26. Цыган В.Н., Иванов А.М., Камилова Т.А., Никитин В.Ю., Протасов О.В., Артюшкин С.А. Генетический полиморфизм цитокинов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010. Т. 2, № 30. С. 211–219. [Tsygan V.N., Ivanov A.M., Kamilova T.A., Nikitin V.Yu., Protasov O.V., Artyushkin S.A. Genetic polymorphism of cytokines. *Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2010, vol. 2, no. 30, pp. 211–219. (In Russ.)]
  27. Bidwell J., Keen L., Gallageher G., Kimberly R., Huizinga T., McDermott M.F., Oksenberg J., McNicholl J., Pociot F., Hardt C., Alfonso S.D. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes and Immunity*, 1999, no. 1, pp. 3–19.
  28. Svetkovic J., Wallberg-Johnson S., Stegmayr B., Rantapaa-Dahlqvist S., Lefvert A.K. Susceptibility for and clinical manifestations of rheumatoid arthritis are associated with polymorphisms of TNF alpha, IL-1 beta, and IL-1Ra genes. *J. Rheumatol*, 2002, vol. 29, no. 2, pp. 212–219.
  29. Fujiki H., Suganuma M., Komori A., Yatsunami J., Okabe S., Ohta T., Sueoka E. A new tumor promotion pathway and its inhibitors. *Cancer Detect. Prev.*, 1994, vol. 18, no. 1, pp. 1–7.
  30. Hedberg C.L., Adcock K., Martin J., Loggins, J., Kruger T.E., Baier R.J. Tumor necrosis factor alpha –308 polymorphism associated with increased sepsis mortality in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2004, vol. 23, no. 5, pp. 424–428.
  31. Kolls J., Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004, vol. 21, no. 4, pp. 467–476.
  32. Komori A., Yatsunami J., Suganuma M., Okabe S., Abe S., Sakai A., Sasaki K., Fujiki H. Tumor necrosis factor acts as a tumor promoter in BALB/3T3 cell transformation. *Cancer Res.*, 1993, vol. 53, no. 9, pp. 1982–1985.
  33. Kurschus F.C., Croxford A.L., Heinen A.P. Genetic proof for the transient nature of the Th17 phenotype. *Eur. J. Immunol*, 2010, vol. 40, no. 12, pp. 3336–3346. doi: 10.1002/eji.201040755
  34. Leek R.D., Landers R., Fox S.B., Ng F., Harris A.L., Lewis C.E. Association of tumour necrosis factor alpha and its receptors with thymidine phosphorylase expression in invasive breast carcinoma. *Br. J. Cancer*, 1998, vol. 77, no. 12, pp. 2246–2251.
  35. McGuire W., Hill A.V., Allsopp C.E., McGuire W., Hill A.V., Allsopp C.E., Greenwood B.M., Kwiatkowski D. Variation in the TNF-alpha promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature*, 1994, vol. 371, no. 6497, pp. 508–510.
  36. Nadel S., Newport M.J., Booy R., Levin M. Variation in the tumor necrosis factor\_alpha gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. *J. Infect. Dis.*, 1996, vol. 174, no. 4, pp. 878–880.
  37. Selvaraj P., Sriram U., Mathan Kurian S., Reetha A.M., Narayanan P.R. Tumour necrosis factor alpha (–238 and –308) and beta gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis haplotype analysis with HLA-A, B and DR genes. *Tuberculosis (Edinb)*, 2001, vol. 81, no. 5–6, pp. 335–341.
  38. Sharief M.K., Henteges R. Association between tumor necrosis factor-alpha and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 1991, vol. 325, no. 7, pp. 467–472.
  39. Studnicka-Bencke A., Steiner G., Petera P., Smolen J.S. Tumour necrosis factor-alpha and its soluble receptors parallel clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheum*, 1996, vol. 35, no. 11, pp. 1067–1074.
  40. Szalai C., Ungvari I., Pelyhe L., Tolgyesi G., Falus A. Asthma from a pharmacogenomic point of view. *Br. J. Pharmacol.*, 2008, vol. 153, no. 8, pp. 1602–1614. doi: 10.1038/bjp.2008.55

**Авторы:**

**Пузырева Л.В.**, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета, г. Омск, Россия;

**Сафонов А.Д.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета, г. Омск, Россия.

**Authors:**

**Puzyryova L.V.**, PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation;

**Safonov A.D.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Omsk, State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 04.10.2015  
Отправлена на доработку 28.01.2016  
Принята к печати 19.02.2016

Received 04.10.2015  
Revision received 28.01.2016  
Accepted 19.02.2016