

Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов при нозокомиальной пневмонии

1 – ГУЗ "Областная клиническая больница", г. Омск;

2 – Омская государственная медицинская академия

E.A.Baygozina, V.I.Sovalkin

Functional polymorphism of genes of regulatory molecules and cytokines in nosocomial pneumonia

Благодаря достижениям программы "Геном человека" идентифицированы гены, мутации которых приводят к наследственным болезням или повышают риск многофакторных заболеваний [1]. В рамках генодиагностики значительный интерес представляет функциональный полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов, т. к. именно эти медиаторы вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета [2]. Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются точечные мутации — замены единичных нуклеотидов или т. н. полиморфизм единичных нуклеотидов. Реже встречаются и другие генетические изменения, например различное число повторений одинаковых коротких участков гена — тандемные повторы частей гена, а также делеции нуклеотидов или небольших фрагментов генов. Выявляемая взаимосвязь между заболеванием и мутацией необязательно указывает на то, что тот или иной полиморфный маркер является его непосредственной причиной. Ассоциированный с болезнью полиморфизм может быть обусловлен вызывающей дисрегуляцию мутацией и поэтому является достоверным диагностическим маркером.

Из клинических наблюдений известно, что реализация воспалительного ответа у разных лиц может существенно различаться по интенсивности и продолжительности: у одних больных он протекает более остро, агрессивно и сопровождается высокими значениями лихорадки, у других — имеет затяжной характер [2]. Очевидно, индивидуальный ансамбль аллельных вариантов генов цитокинов может отчасти определять характер воспалительного ответа. В зависимости от индивидуального ансамбля высоко- или низкопродуцирующих вариантов генов цитокинов, участвующих в реализации воспаления, характер воспалительного ответа у индивидов с полярными генотипами может значительно различаться: например, определенные гены провоспалительных цитокинов являются высокопродуцирующими, а противовоспалительных цитокинов — низкопродуцирующими, составляя "провоспалительный генотип" или, наоборот, "противовоспалительный генотип" [2].

Рассмотрим предпосылки для развития нозокомиальной пневмонии (НП) как наиболее распрост-

раненного осложнения среди госпитальных инфекций на основании функционального полиморфизма генов регуляторных молекул и цитокинов. Известно, что частота появления замен нуклеотидов в общей популяции составляет > 1 %. Следовательно, можно предположить, что у пациентов, госпитализированных в стационар, возможна неадекватная неспецифическая защитная реакция против патогенов, что и ведет к развитию пневмонии.

Исследования в области генетически обусловленного риска развития инфекционных заболеваний фокусируются на двух основных аспектах иммунного ответа — распознавании молекулярных паттернов патогенов и воспалительных медиаторов, главным образом, цитокинах.

Общие сведения об иммунной рецепции и распознавании антигенов микроорганизмов

Макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и другие популяции клеток, экспрессирующие *Toll*-подобные рецепторы (*Toll-like receptors*, TLR), реализуют врожденный иммунный ответ путем распознавания бактериальных антигенов. Наиболее специфичные из них, TLR2 и TLR4, играют главную роль в распознавании грамположительных и грамотрицательных бактерий соответственно. Все TLR имеют сохранный цитоплазматический регион (включает примерно 200 аминокислот), который носит название домена Toll-IL-1R (TIR). Его активация происходит при запуске внутриклеточных сигналов, кульминацией которых является транслокация транскрипционного регуляторного фактора-NF-κB в ядрах, где он участвует в регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов и других иммунорегуляторных медиаторов. Поскольку TLR являются ключевыми рецепторами в распознавании антигенов микроорганизмов, представляет интерес изучение их генетической вариабельности и ее роли в чувствительности к бактериальным инфекциям, их тяжести и уровне летальности, в частности при НП. На рисунке показана схема развития воспалительной реакции инфекционного генеза с учетом полиморфизма генов регуляторных молекул и цитокинов [3].

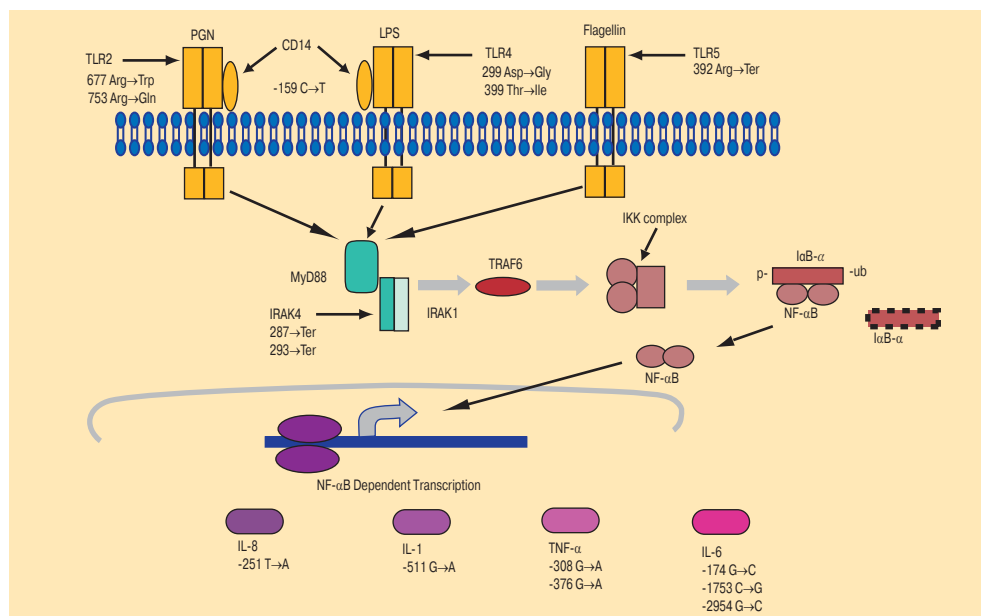


Рисунок. Полиморфизм генов Toll-рецепторов и цитокинов при бактериальных инфекциях [3]

TLR4

В исследовании, проведенном *A. Poltorak et al.*, показано, что мутация гена TLR4 в позиции 712 (замена пролина на гистидин) приводила к снижению иммунного ответа на вводимый эндотоксин у мышей [4]. *J.R. Schurr et al.* обнаружили, что у мышей с генетическим дефектом проведения TLR4-зависимого сигнала (в областях C3H/HeJ и 129/SvJ) была снижена резистентность к *Klebsiella pneumoniae* и возрастал уровень летальности от пневмонии [5]. Выделены 2 типа замены единичных нуклеотидов в гене TLR4: в позиции 299 — аспарагиновая аминокислота (АМК) на глицин, в позиции 399 — треонин на изолейцин [6]. *N.C. Arbour et al.* показали, что у индивидов с полиморфизмом 299/399 при ингаляции эндотоксина наблюдалось снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [6]. Этими же исследователями показано, что замена аспарагиновой АМК на глицин в позиции 299 приводила к снижению уровня NF-κB при стимуляции липополисахаридами (ЛПС) клеток THP-1. Это выражалось в уменьшении продукции эпителиальными клетками бронхального дерева интерлейкина-1α (IL-1α).

Установлено, что у пациентов с полиморфизмом TLR4 в позиции 299/399 возрастает чувствительность к грамотрицательным инфекциям и достоверно выше уровень летальности от сепсиса к 28-м суткам [7]. Более того, полиморфизм TLR4 в позиции 299 ассоциируется с развитием септического шока [7] и смертности у больных с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) [8]. *R.C. Barber et al.* показали, что при наличии варианта полиморфизма TLR4 299 Asp/Gly у пациентов с ожоговой болезнью в 1,8 раз возрастал риск развития тяжелого сепсиса [9].

В противоположность данным исследованиям имеется ряд публикаций, свидетельствующих об отсутствии риска развития НП и сепсиса у больных с полиморфизмом TLR4 299/399 в послеоперационном периоде [10]. В одном из крупных исследований, охватившем 1 047 пациентов с менингитом ме-

нингококковой этиологии, также не выявлено взаимосвязи между полиморфизмом TLR4 299 и риском развития менингита. Авторы приводят сведения о распространенности полиморфизма TLR4 299 Asp/Gly у больных и в общей популяции: у здоровых добровольцев данная аллель встречалась с частотой 5,9 %, у пациентов с менингитом — 6,5 %, у умерших от менингококковой инфекции — 4,1 %. Следовательно, полиморфизм TLR4 299/399 приводит к aberrантному иммунному ответу только при грамотрицательных инфекциях, в т. ч. при НП, что реализуется посредством повышенной чувствительности к инфекциям и тяжести их протекания.

TLR2 и TLR5

TLR2 играют существенную роль в распознавании антигенов грамположительных бактерий, таких как пептидогликан, липотейхоевая кислота и липопротеины [3]. В отношении TLR2 идентифицировано 2 варианта полиморфизма гена: замена аргинина на триптофан в позиции 677 (677 Arg/Trp) и замена аргинина на глутамин в позиции 753 (753 Arg/Gln) [11]. Эти аллели сосредоточены в области TIR-домена.

Среди грамположительных возбудителей НП значимую роль играет *Staphylococcus aureus*. *E. Lorenz et al.* показали, что пациенты при наличии полиморфизма в позиции 753 предрасположены к инфекции, вызванной *S. aureus* [11].

TLR5, ответственные за распознавание бактериального флагеллина грамположительных и грамотрицательных бактерий, являются активаторами NF-κB и способствуют высвобождению провоспалительных цитокинов [12]. В эксперименте показано, что вариант полиморфизма 392 Arg/TER (TER-termination signal) приводил к стимуляции выработки A-549 и Calu-3 клетками (клетки легочной линии) провоспалительного цитокина интерлейкина-8 (IL-8) при пневмонии, вызванной *Legionella pneumophila*. На основании этого рядом авторов исследована роль полиморфизма

TLR5 в позиции 392 Arg/TER при НП, вызванных флагеллин-содержащими микроорганизмами [13].

CD14

CD14 обладает функцией фиксирующего протеина, усиливающего ответ TLR4 и TLR2 [14]. Растворимая форма CD14 весьма существенна для ответа TLR4- и TLR2-клеток, лишенных мембран-связывающего CD14 [15]. Возрастание содержания сывороточного CD14 коррелирует с развитием шока и летальностью у пациентов с грамположительными и грамотрицательными инфекциями [16]. В ряде исследований показано, что полиморфизм в области региона промотора в позиции -159C/T CD14 ассоциируется с возрастанием риска возникновения грамотрицательных инфекций, развития сепсиса и высоким уровнем летальности при НП [17].

Манноз-связывающий лектин (МСЛ)

МСЛ — острофазовый протеин, включенный в инициальный иммунный ответ. Данный белок обладает свойством связывать карбогидратные структуры микроорганизмов, усиливая фагоцитоз и способствуя активации системы комплемента [18]. Внутри экзона 1 гена МСЛ выделены 3 различных полиморфизма: 52 Arg/Cys (аллель D), 54 Gly/Asp (аллель B) и 57 Gly/Glu (аллель C) [3]. В ряде исследований установлено, что все 3 варианта аллелей ассоциируются с низкими показателями сывороточного МСЛ и повышают чувствительность к широкому ряду бактериальных инфекций, в том числе НП [3].

Определенные гаплотипы связаны с вариабельностью уровня сывороточного МСЛ. Например, индивиды с YA-гаплотипом имеют высокий уровень сывороточного МСЛ по сравнению с пациентами с O-гаплотипом [18]. В исследовании A.M. Sutherland et al. проанализировано влияние специфического гаплотипа на развитие инфекции, септического шока и на уровень летальности к 28-м суткам [18]. Выявлено, что у пациентов с O-гаплотипом чаще развивался септический шок, однако ассоциации между типом гаплотипа и уровнем летальности не продемонстрировано. По данным R.G. Wunderink et al., генетический полиморфизм МСЛ имеет большее значение среди всех паттерн-распознающих молекул, включая TLR [19].

Провоспалительные цитокины

Фактор некроза опухоли α (TNF- α)

Ген, кодирующий TNF- α , расположен на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3), в локусе, кодирующем молекулы главного комплекса гистосовместимости 1-го (HLA-A, B, C) и 2-го классов (HLA-DP, DQ, DR). Расположение в средней части генома определяет большую вариабельность локуса, в частности промоторная зона гена TNFA включает 8 полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами: -1031T/C, -863C/A, -857C/E, -575G/A, -376G/A, -308G/A, -244G/A, -238G/A [50]. Однако

наиболее значимыми для человека считаются 2 из них. Это единичные нуклеотидные замены гуанина на аденин в положениях -308G/A и -238G/A, которые вызывают изменения уровня продукции TNF- α , т. е. являются функциональными. Позиции -308 и -238 приходятся на промотор, что сказывается на возможности транскрипционных факторов связываться с этой частью гена и, таким образом, влиять на скорость транскрипции. Данные нуклеотидные замены — явление достаточно распространенное; например, среди белых европейцев около 27–33 % в своем генотипе содержат полиморфный (редкий) аллель -308*A и около 7–10 % — редкий аллель 238*A [2].

Ряд исследований посвящен роли полиморфизма промоторного участка гена TNF- α -308 у пациентов с сепсисом. J.P. Mira et al. выявлено, что у пациентов с аллелью -308A риск летального исхода от септического шока возрастает в 3,7 раза [20]. Отмечено, что уровень циркулирующего в крови TNF- α не отличался у пациентов контрольной группы и группы больных с полиморфизмом -308 TNF- α . Другими исследователями показано, что в случае полиморфизма -308 TNF- α у хирургических больных выше риск летального исхода вследствие септического шока [21].

Полиморфизм промоторного участка гена TNF- α в позиции -376G/A чаще выявлен у умерших от септического шока [20]. Полиморфизм промоторного участка гена TNF- α в позиции -238G/A ассоциируется с развитием внебольничной пневмонии [19].

IL-1

В семейство IL-1 принято включать IL-1 α , IL-1 β , рецепторный антагонист IL-1 (IL-Ra). Генетический полиморфизм промоторного региона (позиция -511) и гена (экзон 5) описаны для IL-1 β [22]. В исследовании F. Pociot et al. показано, что гомозиготы по полиморфизму в позиции -511 имеют достоверное повышение продукции IL-1 β моноцитами в ответ на стимуляцию ЛПС [23]. Полиморфизм региона гена IL-1 α (интрон 6: VNTR, 46 bp) или IL-1 β (-511 промотор) не ассоциировались с риском развития сепсиса [24]. В исследовании P. Ma et al. у 60 пациентов с сепсисом не были выявлены ассоциации между полиморфизмом гена IL-1 α (интрон 6: VNTR, 46 bp) и чувствительностью к сепсису [25].

IL-6

IL-6, обладающий множеством биологических функций, также представляет собой маркер тяжести сепсиса [26–28]. Являясь плеiotропным цитокином, IL-6 играет роль в бактериальном клиренсе, инициации адаптивного иммунного ответа, включая продукцию IL-4 антиген-презентирующими клетками, усиливает активность CD4⁺ и созревание плазматических клеток. Варианты аллелей описаны в промоторном участке гена (-174 G/C) и гена IL-6 (1753C/G и 2954 G/C) [18]. У пациентов с тяжелым сепсисом и НП с генотипом -174 GG выживаемость была выше по сравнению с больными с генотипом CC. В одном из последних исследований показана корреляция между уровнем летальности у пациентов в критическом

состоянии и гаплотипом IL-6 [18]. В этом исследовании, включавшем 228 пациентов, был изучен генотип в позициях -174, 1753 и 2954. Выявлено, что, по сравнению с пациентами без копии полиморфизма или с 1 копией, у больных с 2 копиями -174C/1753C/2954G (C/C/G), G/G/G или имеющих гаплотип G/C/C достоверно возрастал риск летального исхода [29].

Интерлейкин-8 (IL-8)

В отдельных публикациях анализируется генетический полиморфизм IL-8 в промоторном участке гена в позиции -251T/A [30]. Наличие замены нуклеотидов в данной последовательности приводило к усилению продукции IL-8 в цельной крови, стимулированной ЛПС [30].

Макрофаг-ингибирующий фактор (МИФ)

МИФ — провоспалительный цитокин, который обеспечивает инициацию иммунного ответа, включая высвобождение TNF- α , IL-1 β и оксида азота [31]. В эксперименте на мышах, которым вводились анти-МИФ-антитела, продемонстрирована его роль в защите от ЛПС-индуцированной летальности [32]. Возрастание уровня МИФ у больных с сепсисом и септическим шоком ассоциируется с плохим прогнозом [33]. Идентифицирован полиморфизм промоторного участка гена МИФ: -173 G/C и -794 VNTR (от 5 до 8 повторов) [34]. В исследовании *L. Gao et al.* показана взаимосвязь между аллелью С у пациентов с сепсисом, сепсис-индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и пневмонией [35].

Противовоспалительные цитокины

Интерлейкин-10 (IL-10)

IL-10 — наиболее активный противовоспалительный цитокин. Наличие генетического полиморфизма данного цитокина предопределяет генетическую чувствительность к пневмонии. Гаплотип IL-10 -592C/734G/3367G ассоциируется с риском летального исхода и полиорганной недостаточностью у пациентов в критическом состоянии с сепсисом легочной этиологии в отличие от больных, у которых причины возникновения сепсиса — внелегочные [36]. *P. M. Gallagher et al.* выявили ассоциацию между -1082 G/G генотипом и степенью тяжести пневмонии и уровнем летальности [37].

M. N. Gong et al. выявили взаимосвязь между генотипом -1082 G/G и развитием ОРДС [38]. *Q. Shu et al.* получены данные, что аллель -1082 чаще определяется у пациентов с сепсисом по сравнению с группой здоровых добровольцев [39]. *B. M. Schaaf et al.* обнаружили, что концентрация IL-10 в сыворотке крови у больных с сепсисом с генотипом -1082 G/G, была выше по сравнению с пациентами с генотипом A/A или A/G. Это ассоциировалось с высоким уровнем летальности от сепсиса пневмококковой этиологии [40].

IL1RA

IL1RA — член семейства IL-1, который связывает рецептор к IL-1, тем самым ингибируя провоспали-

тельную активность IL-1 α и IL-1 β . В настоящее время описан полиморфизм (VNTR 86 bp) внутри гена IL1RA в интроне 2. Идентифицировано 5 аллелей, которые включают A1 (4 повтора), A2 (2 повтора), A3 (5 повторов), A4 (3 повтора) и A5 (6 повторов) [41]. Выявлено, что аллель 2 IL1RA ассоциируется с высокой концентрацией последнего в сыворотке [42]. *F. Arnalich et al.* установили, что у гомозигот по аллелю 2 IL1RA у больных с сепсисом чаще наблюдался неблагоприятный исход [43].

G. W. Waterer et al. доказали роль полиморфизма гена IL1RA в генезе ОРДС и предрасположенности к пневмонии [44].

В целом имеются данные о возрастании риска НП в случае пролонгированного действия противовоспалительных цитокинов, что носит название "иммунологический паралич" [44].

Заключение

Таким образом, генетически запрограммированные изменения регуляторных молекул и продукции цитокинов сказываются на течении защитных реакций организма и предопределяют исход того или иного заболевания, в т. ч. НП. В соответствии с этим знание о генотипе человека должно применяться в клинике: генотипирование цитокинов позволит врачам по-новому подходить к диагностике и прогнозу заболеваний и составлять более эффективные терапевтические схемы лечения [3].

Литература

1. Громова А.Ю., Кабанова В.И., Казаков А.А. и др. Влияние полиморфизма генов IL-1 β и IL-1R α на эффективность терапии рекомбинантным IL-1 β (Беталейкин) больных хроническим вирусным гепатитом С. Цитокины и воспаление 2004; 3: 17–25.
2. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. Цитокины и воспаление 2005; 4 (1): 3–10.
3. Arcaroli J., Fessler M.B., Abraham E. Genetic polymorphisms and sepsis. Shock 2005; 24 (4): 300–312.
4. Poltorak A., He X., Smirnova I. et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutation in Tlr4 gene. Science 1998; 282: 2085–2088.
5. Schurr J.R., Young E., Byrne P. et al. Central role of Toll-like receptor 4 signaling and host defense in experimental pneumonia caused by gram-negative bacteria. Infect. Immun. 2005; 73: 532–545.
6. Arbour N.C., Lorenz E., Schutte B.C. et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. Nat. Genet. 2000; 25: 187–191.
7. Lorenz E., Mira J.P., Frees K.L. et al. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. Arch. Intern. Med. 2002; 162: 1028–1032.
8. Child N.J., Yang I.A., Puletz M.C. et al. Polymorphisms in Toll-like receptor 4 and the systemic inflammatory response syndrome. Biochem. Soc. Trans. 2003; 31: 652–653.
9. Barber R.C., Aragaki C.C., Rivera-Chavez F.A. et al. TLR4 and TNF- α polymorphisms are associated with increased risk for severe sepsis following burn injury. J. Med. Genet. 2004; 41: 808–813.

10. Feterowski C., Emmanuilidis K., Miethke T. *et al.* Effects of functional Toll-like receptor-4 mutations on the immune response to human and experimental sepsis. *Immunology* 2003; 109: 426–431.
11. Lorenz E., Mira J.P., Cornish K.L. *et al.* A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect. Immun.* 2000; 68: 6398–6401.
12. Hayashi F., Smith K.D., Ozinsky A. *et al.* The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001; 410: 1099–1103.
13. Hawn T.R., Verbon A., Lettinga K.D. *et al.* A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to Legionnaires disease. *J. Exp. Med.* 2003; 198: 1563–1572.
14. Gupta D., Kirkland T.N., Viriyakosol S. *et al.* CD 14 is a cell-activating receptor for bacterial peptidoglycan. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 23310–23316.
15. Landman R., Reber A.M., Sansano S. *et al.* Function of soluble CD 14 in serum from patients with septic shock. *J. Infect. Dis.* 1996; 173: 661–668.
16. Burgmann H., Winkler S., Locker G.J. *et al.* Increased serum concentration of soluble CD 14 is a prognostic marker in gram-positive sepsis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1996; 80: 307–310.
17. Gibot S., Cariou A., Drouet L. *et al.* Association between a genomic polymorphism within the CD 14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 969–973.
18. Sutherland A.M., Walley K.R., Russell J.A. Polymorphisms in CD 14, mannosebinding lectin, and Toll-like receptor-2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 638–644.
19. Wunderink R.G., Waterer G.W., Cantor R.M. *et al.* Tumor necrosis factor gene polymorphisms and variable presentation and outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 121: 87.
20. Mira J.P., Cariou A., Grall F. *et al.* Association of TNF2, a TNF- α promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *J. Am. Med. Assoc.* 1999; 282: 561–568.
21. Tang G.J., Huang S.L., Yen H.W. *et al.* Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 2733–2736.
22. Di Giovine F.S., Takhsh E., Blakemore A.I. *et al.* Single base polymorphism at-511 in the human interleukin-1 β gene (IL1 β). *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1: 450.
23. Pociot F., Molvig J., Wogensen L. *et al.* A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 β (IL-1 β) gene correlates with IL-1 β secretion in vitro. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; 22: 396–402.
24. Fang X.M., Schroder S., Hoeft A. *et al.* Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 1330–1334.
25. Ma P., Chen D., Pan J. *et al.* Genomic polymorphism within interleukin-1 family cytokines influences the outcome of septic patients. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 1046–1050.
26. Vianna R.C., Gomes R.N., Bozza F.A. *et al.* Antibiotic treatment in a murine model of sepsis: impact on cytokines and endotoxin release. *Shock* 2004; 21: 115–120.
27. Turnbull I.R., Javadi P., Buchman T.G. *et al.* Antibiotics improve survival in sepsis independent of injury severity but do not change mortality in mice with markedly elevated interleukin 6 levels. *Shock* 2004; 21: 121–125.
28. Remick D.G., Bolgos G.R., Siddiqui J. *et al.* Six at six: interleukin 6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock* 2002; 17: 463–467.
29. Sutherland A.M., Walley K.R., Manocha S. *et al.* The association of interleukin 6 haplotype clades with mortality in critically ill adults. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 75–82.
30. Hull J., Thomson A., Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax* 2000; 55: 1023–1027.
31. Baugh J.A., Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 27–35.
32. Calandra T., Spiegel L.A., Metz C.N. *et al.* Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of the activation of immune cells by exotoxins of gram-positive bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 11383–11388.
33. Bozza F.A., Gomes R.N., Japiassu A.M. *et al.* Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. *Shock* 2004; 22: 309–313.
34. Donn R., Alourfi Z., De Benedetti F. *et al.* Mutation screening of the macrophage migration inhibitory factor gene: positive association of a functional polymorphism of macrophage migration inhibitory factor with juvenile idiopathic arthritis. *Arthr. And Rheum.* 2002; 46: 2402–2409.
35. Gao L.Y.S., Maloney J., Zambelli A. *et al.* Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human and animal models of acute lung injury (ALI) and sepsis: association of a promoter polymorphism and increased gene expression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 162.
36. Wattanathum A., Manocha S., Groshaus H. *et al.* Interleukin-10 haplotype associated with increased mortality in critically ill patients with sepsis from pneumonia but not in patients with extrapulmonary sepsis. *Chest* 2005; 128: 1690–1698.
37. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T. *et al.* Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2003; 58: 154–156.
38. Gong M.N., Thompson B.T., Williams P.L. *et al.* Interleukin-10 polymorphism in position 1082 and acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 674–681.
39. Shu Q., Fang X., Chen Q. *et al.* IL-10 polymorphism is associated with increased incidence of severe sepsis. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2003; 116: 1756–1759.
40. Schaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H. *et al.* Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10 -1082 gene promoter polymorphism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 476–480.
41. Blakemore A.I., Cox A., Gonzalez A.M. *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist allele (IL1RN*2) associated with nephropathy in diabetes mellitus. *Hum. Genet.* 1996; 97: 369–374.
42. Hurme M., Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1R α) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1R α and IL-1 β genes. *Eur. J. Immunol.* 1998; 28: 2598–2602.
43. Arnalich F., Lopez-Maderuelo D., Codoceo R. *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and mortality in patients with severe sepsis. *Clin. Exp. Immunol.* 2002; 127: 331–336.
44. Waterer G.W., Wunderink R.G. Science review: genetic variability in the systemic inflammatory response. *Crit. Care* 2003; 7 (4): 308–314.

Поступила 13.11.07

© Байгозина Е.А., Совалкин В.И., 2008

УДК 616.24-002-092