
Обзор литературы

УДК 618.2

DOI 10.52246/1606-8157_2025_30_2_50

ОСОБЕННОСТИ ТРАНСКРИПТОМНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

М. П. Гришчук^{1,2}, кандидат медицинских наук, dr.dmitrieva@inbox.ru,

О. В. Лысенко³, доктор медицинских наук, lysenko_o_v@mail.ru,

С. В. Никитин^{2,4}, кандидат медицинских наук, snikitine@mail.ru,

Е. А. Леонова², elizavetleonova0@gmail.com,

И. В. Орлов^{2*}, pskovgu.orlovilya@yandex.ru

¹ ГБУЗ ПО «Псковский клинический перинатальный центр», 180016, Россия, г. Псков, ул. Кузбасской дивизии, д. 22

² ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет», 180000, Россия, г. Псков, ул. Ленина, д. 1

³ Витебский государственный медицинский университет, 210009, Беларусь, г. Витебск, просп. Фрунзе, д. 27

⁴ Клиника «Источник» 195009, Россия, г. Санкт-Петербург, пер. Финский, д. 4, литер «А»

РЕЗЮМЕ Беременность является сложным физиологическим процессом, требующим оптимальной регуляции иммунной системы для обеспечения нормального развития плода и защиты его от инфекций. Одним из ключевых механизмов иммунного ответа являются цитокины – низкомолекулярные белки, регулирующие воспалительные и противовоспалительные процессы в организме. В настоящее время известно, что возникающий в организме человека в ответ на повреждающий фактор воспалительный ответ генетически детерминирован. Транскриптомная активность кодирующих цитокины генов может изменяться под воздействием генетических полиморфизмов и повлиять на исход беременности, вероятность развития ее осложнений и здоровье как матери, так и плода. Течение беременности определяется особенностями реализации генетически запрограммированного воспалительного ответа в организме женщины. Нами рассмотрено влияние транскриптомной активности полиморфизмов генов воспалительных и противовоспалительных цитокинов на иммунный ответ в организме и ее роль в патогенезе различных состояний, развивающихся в период беременности.

Ключевые слова: иммунный ответ, воспаление, цитокины, полиморфизмы генов, транскриптомная активность, осложнения беременности.

FEATURES OF TRANSCRIPTOMIC ACTIVITY OF CYTOKINE GENE POLYMORPHISMS IN PREGNANCY

M. P. Grishchuk, O. V. Lysenko, S. V. Nikitin, E. A. Leonova, I. V. Orlov

ABSTRACT Pregnancy is a complex physiological process requiring optimal regulation of the immune system to ensure normal development of the foetus and its protection from infections. One of the key mechanisms of the immune response is cytokines that are low molecular weight proteins regulating inflammatory and anti-inflammatory processes in the body. The inflammatory response of the human body resulting from a damaging factor is genetically determined. The transcriptomic activity of genes encoding cytokines can change due to genetic polymorphisms and affect the outcome of pregnancy, the probability of its complications and the health of both mother and foetus. The course of the pregnancy is determined by the peculiar implementation of the genetically programmed inflammatory response in the woman's body. The influence of transcriptomic activity of polymorphisms of inflammatory and anti-inflammatory cytokine genes on the immune response in the body was observed, its role in the pathogenesis of various conditions that develop during pregnancy being analysed.

Keywords: immune response, inflammation, cytokines, gene polymorphisms, transcriptomic activity, pregnancy complications.

Согласно теории генетически детерминированного воспалительного ответа существует несколько вариантов его реализации под воздействием альтерирующих факторов: достаточный воспалительный ответ с последующей элиминацией микроорганизмов и выздоровлением (при достижении баланса про- и противовоспалительных цитокинов); гипоергический – недостаточный воспалительный ответ, приводящий к стремительному диссеминированному инфицированию как матери, так и плода (при дисбалансе цитокинов в сторону повышения противовоспалительных цитокинов); гиперергический – чрезмерный воспалительный ответ, инициирующий повреждение тканей и, как следствие, запуск приводящих к осложнениям беременности процессов, таких как преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды (при дисбалансе цитокинов в сторону повышения уровня провоспалительных цитокинов) [1–4, 6, 14, 23, 25–26, 28, 37]. При наличии у беременных идентичного микробиома во влагалище активация воспалительного каскада происходит не всегда. Это связано с тем, что данный патофизиологический процесс зависит от сложного биомолекулярного взаимодействия на всех уровнях регуляции. При этом генетический уровень является наиболее важным. Известно, что одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) в регуляторных областях генов про- и противовоспалительных цитокинов способны модулировать их транскрипционную активность. Это приводит к изменению концентрации цитокинов в плазме крови, что определяет индивидуальные особенности воспалительного ответа [1, 5, 19–20, 31, 33, 36–37].

Существует теория о «высоко продуцирующих» и «низко продуцирующих» полиморфных вариантах генов цитокинов, которые потенцируют воспалительный ответ в организме. В зависимости от их комбинации характер воспалительного ответа может быть про- или противовоспалительным [15, 17, 29, 34]. Другими словами, при данных полиморфных вариантах генов цитокинов формируется гиперергический (чрезмерный) или гипоергический (недостаточный) воспалительный ответ на воздействие повреждающего фактора. Таким образом, генетические вариации (полиморфизмы) в генах медиаторов воспаления могут значительно повышать риск развития воспалительных заболеваний, влиять

на их тяжесть, а также модифицировать течение беременности [15, 17].

Главная физиологическая роль интерлейкина-10 (IL10) – противовоспалительного цитокина, обладающего мощным противовоспалительным, иммуномодулирующим, иммуносупрессивным эффектом, – контроль провоспалительного каскада. Он ограничивает синтез IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерферона гамма (IFN- γ), продуцируемых активированными макрофагами и Th1-клетками, предотвращая чрезмерное воспаление [34]. Показано, что наибольшее содержание противовоспалительного цитокина IL-10 в сыворотке крови ассоциируется с носительством генотипов G/G и T/T полиморфных локусов -1082 и -819 гена IL-10. Установлено, что генотип GG полиморфизма гена IL10: -1082G>A и генотип TT полиморфизма гена IL-10: -819C>T модулируют в организме человека повышение продукции IL-10 [26, 32]. Такая транскриптомная активность полиморфизма в период беременности может быть ассоциирована с недостаточным воспалительным ответом при воздействии триггерного фактора инфекционного происхождения и, как следствие, развитием гнойно-септических осложнений.

Полиморфизмы G1082A, C592A и C819T гена IL-10 связаны со сниженной экспрессией этого противовоспалительного цитокина. Это создает дисбаланс в сторону гиперпродукции провоспалительных медиаторов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и реактивных форм кислорода (ROS) и азота (RNS) клетками моноцитарно-макрофагальной системы, что повышает риск развития асептического воспаления и осложнений беременности, ассоциированных с иммунной гиперактивацией [24].

Полиморфизм G1082A гена IL-10 (генотип G/G) ассоциирован с гиперэкспрессией IL-10 при микробной стимуляции. Несмотря на противовоспалительный эффект, это нарушает баланс между иммунной защитой и репарацией: угнетение воспаления на ранних стадиях снижает элиминацию патогенов; ингибирование регенеративных процессов продлевает повреждение тканей; клинически это проявляется осложненным течением инфекций (например, длительным заживлением ран, рецидивирующими бактериальными инфекциями) [32]. При такой комбинации гена IL10 у беременной повышается риск

развития ассоциированных с инфекционным фактором осложнений. Кроме того, в ходе ранее проведенных исследований авторами показано, что носительство генотипов А/А и С/С гена IL-10 в полиморфных локусах -1082 и -819 соответственно сочетается со сниженной концентрацией IL-10 в сыворотке крови, что также может приводить к недостаточному воспалительному ответу в организме беременной [16].

Определение полиморфизма промоторной части гена IL-10 показало, что гомозиготные носители аллелей СС имеют повышенный риск инфицирования, особенно в период беременности, а также высокий уровень синтезируемого IL-10. Генетический полиморфизм в позициях -592 и -819 гена IL-10 влияет на уровень его экспрессии: гомозиготы СС обладают более высокой исходной продукцией цитокина, чем носители аллелей АА и ТТ [21].

Полиморфизм в промоторной области гена IL-10 определяет индивидуальные различия в уровне его продукции в ответ на антигенную стимуляцию, что модулирует формирование воспалительных клеточных реакций [11]. Генотип -627С/С в промоторной области гена IL-10 коррелирует с усиленной транскриптомной активностью, что приводит к повышенному уровню IL-10 в плазме. Напротив, генотип -627С/А связан со сниженной экспрессией гена и, как следствие, с дефицитом этого противовоспалительного цитокина [12, 24]. Данные дисбалансы выработки противовоспалительного цитокина в период беременности повышают риски гнойно-септических осложнений как для матери, так и для плода.

Ключевой провоспалительный цитокин IL-1 играет центральную роль в развитии локального воспаления. Его основные функции включают: регуляцию активности эндотелия и системы гемостаза за счет индукции прокоагулянтных свойств; стимуляцию синтеза других провоспалительных цитокинов; повышение экспрессии адгезивных молекул на поверхности эндотелия, обеспечивающих адгезию нейтрофилов и лимфоцитов; активацию миграции нейтрофилов в воспалительный очаг [34].

Избыточная активность IL-1 в системном кровотоке может провоцировать гиперактивацию воспалительных процессов, что наблюдается при хронических патологиях (например, при целиакии, аутоиммунных заболеваниях) и ослож-

нениях гестации (при преэклампсии, преждевременных родах). Противовесом IL-1 выступает его рецепторный антагонист (IL-1Ra), блокирующий провоспалительные сигналы IL-1. Для поддержания иммунного баланса критически важно соотношение IL-1/IL-1Ra: снижение уровня IL-1Ra коррелирует с повышением концентрации IL-1, усиливая воспаление [9, 28, 33, 36].

Ген IL-1RN, кодирующий IL-1Ra, содержит полиморфный участок во втором интроне – VNTR (вариабельное число tandemных повторов), где каждый повтор составляет 86 п. н. Основные аллели: IL1RN*1 (4 повтора, 4R) ассоциирован с нормальной продукцией IL-1Ra; IL1RN*2 (2 повтора, 2R) приводит к снижению синтеза IL-1Ra, повышая уровень IL-1 при воспалении. Носительство аллеля IL1RN*2 (2R) связано с риском формирования акушерских патологий: невынашиванием беременности, преэклампсией, неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [9, 28, 33, 36].

Установлено влияние названных полиморфизмов на репродуктивное здоровье: наличие аллеля IL1RN*2 у плода (унаследованного от отца) может повышать риск внутрижелудочковых кровоизлияний. Однако этот аллель редко выступает единственной причиной осложнений, действуя в комбинации с другими генетическими/средовыми факторами; аллель С полиморфизма IL-1RN -1129Т>С (rs4251961) ассоциирован со снижением уровня IL-1Ra и усилением провоспалительных эффектов IL-1; комбинация IL1RN*2 и аллеля С значительно повышает риск репродуктивных нарушений (бесплодие, невынашивание) и метаболических расстройств (ожирение, инсулинорезистентность при синдроме поликистозных яичников, сахарный диабет 2-го типа) [9, 28, 33, 36].

Таким образом, выявление аллелей IL1RN*2 или С (rs4251961) требует комплексной оценки: анализ сопутствующих генетических маркеров (например, полиморфизмы TNF-α, IL-10); мониторинг воспалительных биомаркеров (СРБ, IL-6); учет акушерского анамнеза и коморбидных состояний.

Главной формой IL-1, продуцируемого активированными макрофагами и моноцитами у человека, является IL-1β [34]. Гомозиготные (СС) и гетерозиготные (СТ) носители аллеля С полиморфизма С3953Т гена IL-1β, ассоциированного

с повышенной экспрессией белка, секретируют IL-1 β соответственно в два и четыре раза активнее, чем лица с гомозиготным генотипом ТТ [9]. Другими словами, при наличии генотипа СС и СТ полиморфизма гена IL-1 β : 3953C>T у человека в организме соответственно в два и четыре раза увеличивается продукция IL1 β , а при генотипе ТТ снижается выработка данного цитокина [9]. Повышенная и сниженная продукция цитокина, по нашему мнению, не только связана с тем или иным полиморфизмом гена, регулирующим выработку, но также с ассоциирована с гистохимическими характеристиками клеток, ответственных за их продукцию.

Наличие аллеля Т (аллеля А) полиморфизма гена IL-1 β +3953C>T (rs1143634) ассоциировано с высокими уровнями IL-1 β , что является синергизмом провоспалительных полиморфизмов гена IL-1RN, обнаружение неблагоприятных вариантов которых относит пациентку в группу риска невынашивания беременности и других характерных для полиморфизмов IL-1RN осложнений [9, 28, 33, 36].

Наличие аллеля G полиморфизма -511G>A (rs16944) связано с повышенной продукцией IL-1 β , что коррелирует с риском репродуктивных нарушений: невынашивание беременности, бесплодие. Комбинация полиморфизмов IL-1 β rs1143634 (Т) – rs16944 (G) усиливает провоспалительный статус организма, приводя к развитию инсулинорезистентности и ожирения, повышению риска развития сахарного диабета 2-го типа, росту частоты акушерских осложнений (спонтанные аборт, неудачные попытки ЭКО). Таким образом, гиперэкспрессия IL-1 β нарушает баланс цитокинов, способствуя хроническому воспалению и эндокринным дисфункциям, при этом провоспалительный фон подавляет иммунную толерантность к эмбриону и ухудшает метаболический гомеостаз [9, 28, 33, 36].

IL-4 стимулирует гуморальный иммунный ответ в отличие от IL-1, который преимущественно активирует цитотоксические механизмы. Генетические вариации в гене IL-4 приводят к дисбалансу иммунных клеток: повышению уровня В-лимфоцитов (CD19+) и хелперных Т-клеток (CD4+); снижению количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+); высокому иммунорегуляторному индексу (CD4+/CD8+), что отражает смещение в сторону гуморального ответа. Дис-

баланс иммунных клеток, вызванный полиморфизмами IL-4, способствует гиперактивации аутореактивных В-лимфоцитов, продуцирующих антитела против собственных тканей (например, антифосфолипидные антитела) и нарушению толерантности к эмбриону, что критично для успешной имплантации и плацентации. Следовательно, ассоциации полиморфизмов IL-4 клинически ассоциированы в клинической практике с репродуктивными рисками, такими как повышенная вероятность бесплодия и неудачных попыток ЭКО, риск невынашивания беременности на ранних и поздних сроках [10–11, 13, 36].

В третьем интроне гена IL4 расположен полиморфный участок с варибельным числом тандемных повторов (VNTR), каждый из которых составляет 70 пар нуклеотидов (п. н.). Наиболее распространенными вариантами этого полиморфизма являются: 3R (RP1) – три тандемных повтора; 2R (RP2) – два тандемных повтора. Наличие аллеля 2R (RP2), особенно в гомозиготной форме (2R/2R), ассоциировано с повышенным риском развития аутоиммунных патологий (например, системной красной волчанки, ревматоидного артрита) и гипертензивных нарушений при гестации, включая преэклампсию. Это объясняется усилением гуморального иммунного ответа и дисбалансом провоспалительных/противовоспалительных цитокинов, характерным для носителей аллеля 2R [11, 36].

Наряду с полиморфизмами генов, определяющих варибельность продукции IL-1 β и IL-10, полиморфизмы генов TNF- α также могут оказывать влияние на характер воспалительного ответа в организме человека, в том числе при беременности [29, 32]. TNF- α , один из основных медиаторов Th1-зависимого воспаления, секретируется активированными цитотоксическими клетками [34]. Наибольшее влияние на его продукцию оказывают два SNP в промоторном регионе гена: -308G>A (rs1800629) и -238G>A (rs361525). Данные полиморфизмы увеличивают транскрипционную активность гена, приводя к гиперпродукции цитокина. Наличие аллеля А (генотип AA) в полиморфизме G308A (TNF- α -308G>A, rs1800629) вызывает значительное усиление экспрессии гена TNF- α и многократное повышение уровня цитокина. Это может провоцировать гипервоспалительные реакции, включая системное воспаление и септиче-

ский шок, а также увеличивать риск развития гнойно-септических осложнений в акушерской практике (преждевременный разрыв плодных оболочек, послеродовой эндометрит) [10, 18, 32]. Кроме того, аллель А нарушает инвазивную способность трофобласта в процессе плацентации; индуцирует дисбаланс провоспалительных (TNF- α ↑, IL-6↑) и сосудистых (sFlt-1↑, эндотелин-1↑) факторов; ассоциирован с тяжелыми формами преэклампсии, невынашиванием беременности, задержкой роста плода и преждевременными родами [10, 28, 36].

Участки гена TNF- α , управляющие его активностью, представлены 8 полиморфными вариантами (полиморфные участки с единичными нуклеотидными заменами): -575G > A, -376G > A, -308G > A, -244G > A, -238G > A, -1031T > C, -863C > A, -857C > T. Однако наиболее функционально значимыми являются однонуклеотидные замены гуанина (G) на аденин (A) в позициях -308 и -238, которые иницируют изменения уровня продукции TNF- α . Клетки доноров с генотипом AA (гомозиготы) продуцируют TNF- α в три раза активнее по сравнению с носителями генотипа GG, как продемонстрировали результаты исследования [8].

Еще одним значимым полиморфизмом гена TNF- α , регулирующим синтез цитокина, является замена -238G > A. В отличие от других вариантов (например, -308G > A), наличие аллеля А в этой позиции ассоциировано не с усилением, а со снижением продукции белка. Эксперименты с липополисахаридной (LPS) стимуляцией клеток цельной крови продемонстрировали, что носители гетерозиготного генотипа G/A продуцируют TNF- α в 1,5 раза меньше, чем гомозиготы G/G. Таким образом, однонуклеотидные замены в положениях -308G > A и -238G > A гена TNF- α ассоциированы с повышением и снижением уровня экспрессии соответственно [7]. Полученные данные еще раз подтверждают, что генетически детерминированный воспалительный ответ модулирует исход заболевания, ассоциированного с инфекционным повреждающим фактором, что крайне важно учитывать у женщин в период беременности.

IL-18, являясь регулятором противовоспалительного ответа, действует через стимуляцию синтеза IFN γ , TNF α , IL-1, IL-2, молекул адгезии и факторов апоптоза; усиление пролиферации

Т-лимфоцитов, повышение цитотоксической активности NK-клеток (естественных киллеров). Следовательно, биологическая активность IL-18 связана с модуляцией различных форм иммунного ответа, включая клеточный, гуморальный, врожденный и адаптивный иммунитет. Аллель С полиморфизма IL-18 -137G > C (rs187238) ассоциирован с повышенным риском репродуктивных нарушений и перинатальных осложнений. Исследования выявили, что данный генетический вариант служит фактором риска преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) за счет гиперактивации воспалительного ответа; нарушает регуляцию синтеза провоспалительных цитокинов (например, IL-1 β , IL-8); провоцирует чрезмерную воспалительную реакцию, приводящую к досрочному разрыву оболочек на ранних сроках гестации [18, 30].

Кроме того, полиморфизмы в промоторном регионе IL-18 (-656 и -137) определяют индивидуальные различия в выработке цитокина. Носительство генотипов, связанных с повышенной экспрессией IL-18, статистически значимо чаще встречается у пациенток с внутриутробными инфекциями, послеродовым эндометритом, хориоамнионитом, что подчеркивает роль IL-18 в патогенезе осложнений гестационного периода [21, 23, 30]. Данная патогенетическая активность обусловлена высокой потенцирующей активностью IL-18 на другие провоспалительные цитокины, что в совокупности иницирует каскад чрезмерных воспалительных реакций в организме беременной, ассоциированных с неблагоприятными перинатальными исходами [23, 30].

Таким образом, генетические полиморфизмы в генах про- и противовоспалительных цитокинов модулируют их транскриптомную активность, что определяет особенности иммунного ответа у беременных. Эти вариации могут служить молекулярной основой для развития акушерских осложнений, включая преэклампсию, невынашивание беременности и преждевременные роды. Расшифровка механизмов влияния полиморфизмов на экспрессию генов позволит разработать новые биомаркеры для прогноза перинатальных исходов и персонализированные стратегии профилактики и терапии, направленные на коррекцию дисбаланса цитокинового каскада.

ЛИТЕРАТУРА

1. Annells MF, Hart PH, Mullighan CG, Heatley SL, Robinson JS, McDonald HM. Polymorphisms in immunoregulatory genes and the risk of histologic chorioamnionitis in Caucasoid women: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2005;5(1):4.
2. Areia AL, Moura P, Mota-Pinto A. The role of innate immunity in spontaneous preterm labor: A systematic review. *J Reprod Immunol*. 2019;136:102616.
3. Galaz J, Romero R, Slutsky R, Xu Y, Motomura K, Para R, Pacora P, Panaitescu B, Hsu CD, Kacerovsky M, Gomez-Lopez N. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Perinat Med*. 2020;48(3):222-233.
4. Huang S, Xia W, Sheng X, Qiu L, Zhang B, Chen T, Xu S, Li Y. Maternal lead exposure and premature rupture of membranes: a birth cohort study in China. *BMJ Open*. 2018;8(7):e021565.
5. Jones NM, Holzman C, Friderici KH, Jernigan K, Chung H, Wirth J, Fisher R. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. *J Reprod Immunol*. 2010;87(1-2): 82-89.
6. Leibrand CR, Paris JJ, Ghandour MS, Knapp PE, Kim WK, Hauser KF, McRae M. HIV-1 Tat disrupts blood-brain barrier integrity and increases phagocytic perivascular macrophages and microglia in the dorsal striatum of transgenic mice. *Neurosci Lett*. 2017;640:136-143.
7. Li B, Carey M, Workman JL. The role of chromatin during transcription. *Cell*. 2007;128(4):707-719.
8. Pastinen T, Ge B, Hudson TJ. Influence of human genome polymorphism on gene expression. *Hum Mol Genetics*. 2006;15(1):9-16.
9. Pociot F, Molvig J, Wogensen LA. TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest*. 1992;22(6):396-402.
10. Ricciardolo FL, Sorbello V, Silvestri M, Giacomelli M, Debenedetti VM, Malerba M, Ciprandi G, Rossi GA, Rossi A, Bontempelli MT. TNF- α , IL-4R α AND IL-4 polymorphisms in mild to severe asthma from Italian Caucasians. *Int J of Immunopathology and Pharmacology*. 2013;26(1):75-84.
11. Shankar A, McAlees JW, Lewkowich IP. Modulation of IL-4/IL-13 cytokine signaling in the context of allergic disease. *J of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;150(2):266-276.
12. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor – and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1996;93(4):704-711.
13. Vasiliev AM, Vasilenko RN, Kulikova NL, Andreev SM, Chikileva IO, Puchkova GY, Kosarev IV, Khodyakova AV, Khlebnikov VS, Ptitsyn LR, Shcherbakov GY, Uversky VN, DuBuske LM, Abramov VM. Structural and functional properties of IL-4 σ 2, an alternative splice variant of human IL-4. *J of Proteome Research*. 2003;2(3):273-281.
14. Wei S, Luo C, Yu S, Gao J, Liu C, Wei Z, Zhang Z, Wei L, Yi B. Erythropoietin ameliorates early brain injury after subarachnoid haemorrhage by modulating microglia polarization via the EPOR/JAK2-STAT3 pathway. *Exp Cell Res*. 2017;361(2):342-352.
15. Байке Е.В., Витковский Ю.А., Дутова А.А. Влияние полиморфизма генов интерлейкинов и фактора некроза опухолей на уровень цитокинов в сыворотке крови у больных хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(3):14-18
16. Байке Е.В., Витовский Ю.А. Влияние комбинаций полиморфизмов генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на течение хронического гнойного среднего отита. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017;37(1):32-40.
17. Белоусова В.С., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Богомазова И.М. Полиморфизм генов цитокинов IL1B, TNF, IL1RA И IL4 повышает риск развития преждевременных родов. *Биохимия*. 2019;84(9):1281-1288.
18. Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Дмитриева М.П., Машкина Е.В., Оксенюк О.С., Барина В.В. Полиморфизм гена интерлейкина-18 у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек: исследование «случай – контроль». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(2):144-156.
19. Венцовский Б.М., Загородняя А.С., Цапенко Т.В., Страшко И.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы – независимый фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2015;42(6):8-14.
20. Громова А.Ю., Чаплыгин А.В., Мотыцин В.О., Казаков А.А., Рыдловская А.В., Самцов А.В. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 при псориазе. *Журнал кожных и венерических болезней*. 2007;3:4-8.
21. Гулиев, Н.Д. Рагимова Н.Д. Полиморфизм генов цитокинов у новорожденных с внутриутробными инфекциями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(6):42-47.
22. Емельянова А.Н., Витовский Ю.А. Полиморфизм генов цитокинов ИЛ2 (Т330G), ИЛ10 (С819Т) и ИЛ10 (G1082A) при хроническом вирусном гепатите С. *Молекулярная медицина*. 2013;3:41-44.
23. Загородняя А.С., Леуш С.С., Ткалич В.А., Страшко И.В. Полиморфизм генов второй фазы детоксикации в генезе преждевременного разрыва плодных оболочек. *Здоровье женщины*. 2015;101(5):99-101.
24. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Покушалов Е.А., Караськов А.М. Комплекс генотипов

- цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России. Кардиология. 2012;52(7):22-29.
25. Макаров О.В., Романовская В.В., Кузнецов П.А., Магомедова А.М. Иммунологические аспекты преждевременных родов инфекционного генеза. Вестник РУДН. Сер. Медицина. Акушерство и гинекология. 2011;6:373-379.
26. Михайлов А.В., Дятлова Л.И., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н. Закономерности изменений цитокинового профиля крови при преждевременном разрыве околоплодных мембран, их патогенетическая значимость. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013;2:224-229.
27. Орлова Е.Г., Логинова О.А., Горбунова О.Л., Каримова Н.В., Логинова Н.П., Ширшев С.В. Метаболическая активность разных субпопуляций натуральных киллеров периферической крови при физиологически протекающей беременности. Вестник Ивановской медицинской академии. 2023;28(4):23-28.
28. Рагимова Н.Д. Роль полиморфизма генов цитокинов в реализации неонатальных инфекций. Российский педиатрический журнал. 2022;3(1):251.
29. 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;45:42-43.
30. Ризванова Ф.Ф., Никуда О.И. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. Практическая медицина. 2010;45:41-42.
31. Силков А.Н., Козлова С.В. Аллельный полиморфизм и альтернативный сплайсинг в системе цитокинов. Иммунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике. Новосибирск: НГМУ; 2011:46-48.
32. Симбирцев А.С., Громова А.Ю., Рыдаловская А.В. Роль полиморфизма генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунитета. Медицинский академический журнал. 2006;6(1):144.
33. Савалкин В.И., Поморгайло Е.Г., Сабитова О.Н., Подгурская Е.П. Роль полиморфизма генов фактора некроза опухолей α G-308A, интерлейкина-1 β C511T и интерлейкина-10 G-1082A в развитии затяжного течения внебольничной пневмонии. Бюллетень сибирской медицины. 2013;6:54-61.
34. Сташкевич Д.С., Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения. Челябинск: Цицеро; 2016:82.
35. Степанюк В.Н. Полиморфизм гена TNF- α у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от исхода заболевания. Вестник уральской медицинской академической науки. 2012;41(4):246-247.
36. Татаркова Е.А., Тугуз А.Р., Цикуниб А.А., Шумилов Д.С., Смольков И.В., Руденко К.А., Муженя Д.В. Полиморфизмы генов IL-1 β (C511T), IL-17A(G197A), IL-12B (A1188C), TNF α (G308A) и IL-4 (C589T) при угрозе ранних репродуктивных потерь. Медицинская иммунология. 2019;21(6):1179-1186.
37. Цыган В.Н., Иванов А.М., Камилова Т.А., Кожухова Е.А., Мурашкин Н.Н., Цыган Н.В. Генный полиморфизм иммуногенетической сигнальной системы. Журнал инфектологии. 2011;3(2):21-27.