

# РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CD14 И ЦИТОКИНОВ В ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЕ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Байгозина Е.А.<sup>1</sup>, Совалкин В.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница», г. Омск

<sup>2</sup> Омская государственная медицинская академия

**Резюме.** Статья посвящена анализу полиморфизма генов регуляторной молекулы CD14 и цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-1RN и TNF $\alpha$  у пациентов с нозокомиальной пневмонией. Обсуждается влияние замен единичных нуклеотидов в структуре генов данных субстратов на тяжесть течения и исход нозокомиальной пневмонии. Склонность к более тяжелому течению пневмонии выявлена в группе больных с генотипами C/T и T/T регуляторной молекулы CD14. Наличие аллеля –511\*Т в генотипе пациентов предрасполагало к сокращению сроков развития данной пневмонии, развитию острого респираторного дистресс-синдрома и более выраженным показателям острофазового ответа. Аллель IL-RN\*2 ассоциирован с плохим прогнозом в целом; в то время как наличие полиморфного генотипа –308 (AG, AA) гена TNF $\alpha$  связано с присоединением легочных и внелегочных осложнений нозокомиальной пневмонии.

*Ключевые слова:* полиморфизм генов, CD14, цитокины, нозокомиальная пневмония.

*Baygosina E.A., Sovalkin V.I.*

## ROLE OF CD14 AND CYTOKINE GENE POLYMORPHISM IN CLINICAL FEATURES AND OUTCOMES OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA

**Abstract.** This article is devoted to analysis of gene polymorphisms affecting CD14 regulatory molecule, as well as IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  cytokines and IL-1RN in the patients with nosocomial pneumonias. The influence of single-nucleotide substitution polymorphisms is discussed in terms of clinical severity and outcomes of nosocomial pneumonia. A predisposition for more severe clinical course of pneumonia is revealed in a group of patients with C/T and T/T genotypes of CD14 regulatory molecule. A carriership of –511\*Т allele in the patients' genotype predisposed for reduced terms of pneumonia evolution, like as development of acute respiratory distress syndrome and more pronounced acute phase response (leukocytosis and high levels of C-reactive protein). IL-RN\*2 allele was associated with generally poor outcome, whereas presence of –308 (AG, AA) variant of TNF $\alpha$  polymorphic gene was connected with pulmonary and extrapulmonary complications of nosocomial pneumonia. (*Med. Immunol., vol. 10, N 4-5, pp 467-472*)

## Введение

Благодаря достижениям программы «Геном человека» идентифицированы гены, мутации которых приводят к наследственным болезням или увеличивают риск многофакторных заболеваний [1]. В рамках генодиагностики значительный интерес представляет функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул, ци-

токинов и их рецепторов [5]. К регуляторным молекулам относят мембранный рецептор CD14. Эта молекула экспрессируется конститутивно и постоянно находится в составе клеточной мембраны лейкоцитов, готовая к встрече и распознаванию патогенов [5]. Функция CD14 сводится к связыванию липополисахаридов (ЛПС) и формированию высокоаффинного рецепторного комплекса вместе с Toll-like receptors 4 (TLR-4). Кроме того, CD14 связывает также компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий (пептидогликаны и липотейхоевую кислоту) и способствует их распознаванию TLR-2 [5]. Согласно данным последних лет, функциональный

---

### Адрес для переписки:

644123, г. Омск, ул. Крупской, 25, корп. 1, кв. 29.

Тел.: (3812) 70-01-35.

E-mail: pulmonology55@mail.ru

полиморфизм генов цитокинов представляет значительный интерес, так как именно эти белки вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета [1]. Цель настоящего исследования – изучение распределения генотипов и аллелей генов регуляторной молекулы CD14 и ряда цитокинов у больных с нозокомиальной пневмонией (НП) в зависимости от тяжести течения и исхода последней.

## Методы исследования

Обследовано 37 пациентов с НП по полиморфизму генов цитокинов и 17 больных по полиморфизму гена CD14. Диагноз НП установлен на основании критериев Американского торакального общества [7]. Средний возраст мужчин составил  $58,1 \pm 5,1$  лет, женщин –  $40,0 \pm 7,3$  лет.

Выявление полиморфного сайта гена CD14 –260 (С→Т) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей рестрикцией ее фрагмента. Выделение ДНК из крови проводилось стандартным фенол-хлороформным методом. В качестве фермента использовалась Taq-полимераза. Анализ результатов диагностики: положительный контроль подразумевал выявление полос размером 225, 142 и 83 н.п. В случае гомозиготного варианта С/С выявлялись полосы размером 142, 83 н.п.; при гетерозиготном варианте С/Т – 225, 142, 83 н.п.; при гомозиготном Т/Т – 225 н.п. Основными при анализе являются фрагменты 225, 142 н.п.

Материалом для молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов цитокинов – интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), антагониста рецепторов к IL-1 $\beta$  (IL-1RN) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) – служили образцы высокомолекулярной ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови больных методом перхлоратной экстракции с этанольным осаждением. Исследованию были подвергнуты следующие виды полиморфизма генов: у TNF $\alpha$  единичная нуклеотидная замена гуанина на аденин в позиции –308 (G→A), у IL-1 $\beta$  – цитозина на тирозин в позиции –511 (C→T) и IL-1RN – вариabельность по числу 86-членных tandemных повторов

во 2-м интроне, который предполагает существование пяти аллелей, каждому из которых соответствует определенное число повторов. Применены праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАМН (г. Новосибирск). Структуры праймеров и программа амплификации приведены в таблице 1. Амплификацию проводили в буфере, содержащем 10 мМ трис-НСl (рН 8,9), 50 мМ КCl, 1,7 мМ MgCl, 0,05% Tween 20, с добавлением 0,2 мМ раствора dNTP, 0,5 мкМ раствора праймеров, 20 нг ДНК и 1,0 ед. акт. Taq-полимеразы. Реакционную смесь в объеме 20 мкл покрывали 40 мкл минерального масла. ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Москва).

Исследование полиморфизма IL-1RN проводили с помощью ПЦР с праймерами, фланкирующими полиморфный регион в пределах второго интрона, в котором находится вариabельное количество tandemных повторов – 86 п.н. (VNTR). В результате амплификации определяли фрагменты ДНК размером 438, 524, 610, 696 и 782 п.н. с 2, 3, 4, 5 или 6 tandemными повторами, соответственно.

Для определения полиморфных вариантов генов IL-1 $\beta$  использовали ПЦР с дальнейшей рестрикцией ампликонов эндонуклеазой рестрикции Aта87I. При гидролизе амплификационного фрагмента гена IL-1 $\beta$  эндонуклеазой рестрикции Aта87I выявлялись фрагменты размером 520 п.н., 80 п.н. и 440 п.н. Фрагмент 520 п.н. указывал на присутствие аллеля –511Т IL-1 $\beta$ . При наличии аллеля С определялись два фрагмента размером 80 и 440 п.н.

Анализ рестрикционных смесей проводили с помощью электрофореза в 8% полиакриламидном геле.

Выявление мутации –308 G→A в гене TNF $\alpha$  человека проводилось методом ПЦР с последующей обработкой эндонуклеазой рестрикции «PCR-TNF $\alpha$ 308-NcoI» «Терцик» («ДНК-технология», Москва). Учет результатов реакции: в дорожке, соответствующей контрольному образцу, должна быть одна светящаяся оранжевая полоса на уровне 207 п.н. Образцы, которые со-

ТАБЛИЦА 1. НУКЛЕОТИДНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ ДЛЯ АМПЛИФИКАЦИИ ФРАГМЕНТОВ ДНК

Название локуса	Последовательность праймеров	Длина амплифицируемого фрагмента, п.н.
IL-1RN	1. CCCACTCATGGCCTTGTTC (IRA1) 2. GGCTCAATGGGTACCACATC (IRA2)	529-789
IL-1 $\beta$	1. (Bbb1) 2. (Bbb2)	
TNF $\alpha$	1. GGA CTCAGCTTTCTGAAGCC (ta1.2) 2. TCTGGAGGAAGCGGTAGTG (tm1)	332

держат аналогичную полосу большей или меньшей интенсивности, имеют генотип G/G.

Образцы, которые содержат две светящиеся полосы большей или меньшей интенсивности на уровне 207 и 224 п.н., имеют генотип G/A. Образцы, которые содержат только одну светящуюся полосу большей или меньшей интенсивности на уровне 224 п.н., имеют генотип A/A.

В дорожке, соответствующей отрицательному контрольному образцу, не должно наблюдаться светящихся полос на уровне 224 и 207 п.н. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программы «Statistica for Windows 6,0» и программного обеспечения MS Excel (Microsoft).

## Результаты и обсуждение

Как известно, CD14 относится к паттерн-распознающим рецепторам для микробных антигенов и представляет собой мембран-связывающий протеин молекулярной массой 55 kDa; экспрессируется в основном на моноцитах и макрофагах, а также на нейтрофилах и гепатоцитах [18]. Относительно недавно был изучен полиморфизм в промоторной области гена CD14 [8, 11]. Данный полиморфизм локализуется внутри сайта Sp1 и заключается в единичной замене нуклеотидов C→T в позиции -260 [18]. Полиморфизм CD14 -260 C→T регулирует плотность экспрессии CD14 на моноцитах. Замена цитозина на тирозин приводит к транскрипции гена CD14 и повышению экспрессии CD14 на моноцитах, что, в свою очередь, усиливает иммунный ответ [14]. Более того, у индивидуумов с аллелем T достоверно выше уровень растворимого CD14 (sCD14) по сравнению с популяцией людей с аллелем C [8, 15]. В ранее проведенных экспериментальных исследованиях указывается на различия в иммунном ответе у мышей с пневмонией, вызванной *Acinetobacter baumannii*, дефицитных по гену CD14 (CD14<sup>-/-</sup>), и у животных с обычным генотипом (CD14<sup>+/+</sup>) [16]. У мышей с генотипом CD14<sup>-/-</sup> отмечалось возрастание степени бактериальной обсемененности бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и развитие бактериемии. Кроме этого, продукция иммунокомпетентными клетками цитокинов/хемокинов была снижена. Это доказывает центральную роль CD14 в инициации иммунного ответа в ответ на липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий у больных с НП.

При изучении частот аллелей и генотипа (-260 C→T) полиморфизма гена CD14 у больных с НП выявлено, что в 47,1% случаев встречались аллель C и генотип C/C. Аллель T встречался несколько чаще – у 52,9% пациентов, а генотипы – C/T и T/T в 35,3% и 17,6% случаев соответственно.

При этом частота генотипа C/C достоверно чаще встречалась в популяции мужчин, тогда как у женщин в 2 раза чаще преобладали генотипы C/T и T/T ( $p < 0,01$ ). В ранее проведенных исследованиях выявлена ассоциация между T/T генотипом CD14 и повышением чувствительности к инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, особенно у женщин [10]. В нашем исследовании среди обследованных пациентов подобной закономерности не выявлено. Обращают на себя внимание различия в тяжести течения НП у пациентов с генотипами C/C, C/T и T/T: в первом случае оценка тяжести пневмонии по шкале CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) составила  $7,81 \pm 1,32$  баллов, во втором –  $8,93 \pm 1,48$  баллов ( $p < 0,05$ ). По-видимому, это связано с повышением синтеза провоспалительных цитокинов, кислородных радикалов и нитрита азота [9]. Увеличение секреции данных медиаторов приводит к цитокин-опосредованному повреждению легких при НП. Подтверждением этому являются результаты исследования Gibot, свидетельствующие о влиянии генотипа T/T на предрасположенность к развитию септического шока [11]. По данным ряда других авторов, вид генотипа промоторного региона гена CD14 не оказывает влияния на риск возникновения тяжелых генерализованных инфекций [6, 12]. Возможным объяснением подобных противоречивых результатов является различная плотность мембран-связывающего CD14 на клетках у разных индивидуумов [10]. Кроме того, возрастание риска грамотрицательных инфекций, в частности НП, определяется не только полиморфизмом гена CD14, но и других паттерн-распознающих рецепторов, таких как, например, TLR-4 [6]. В нашем исследовании не выявлено корреляции между типом возбудителя и полиморфизмом гена CD14, однако прослеживается четкая взаимосвязь между временем разрешения НП и вариабельностью генотипа CD14: наличие генотипа T/T ассоциировалось с затяжным, осложненным течением пневмонии и необходимостью пролонгированной респираторной поддержки в случае НП, связанной с искусственной вентиляцией легких (НПивл), по сравнению с течением пневмонии у больных с генотипами C/C и C/T ( $p < 0,01$ ). По-видимому, это объясняется более высокой концентрацией sCD14 у индивидуумов с аллелем T и приводит к персистенции возбудителей НП [15].

Среди цитокинов значительное место отводится IL-1 $\beta$ , являющемуся главным медиатором ЛПС-индуцированного воспаления в легких. Ген, кодирующий IL-1 $\beta$ , картирован на длинном плече хромосомы 2 в области q14. Известен полиморфизм в гене IL-1 $\beta$  в промоторной части в положении -511 (-511 C→T), где аллель T ассоциирован

с более высокой продукцией данного цитокина [2]. К семейству IL-1 относится также естественный специфический ингибитор IL-1 $\beta$  – рецепторный антагонист интерлейкина 1 (IL-1RN), обладающий способностью подавлять действие IL-1 на лимфоциты и фибробласты путем блокирования связывания последнего с клеточными рецепторами [2]. Анализ распределения частот аллелей промоторного полиморфизма –511С/Т показал наличие аллеля Т в 50% случаев у больных с НП (табл. 2). Как известно, аллель –511 ассоциируется с гиперпродукцией IL-1 $\beta$ , что, в свою очередь, приводит к увеличению синтеза других провоспалительных цитокинов и стимуляции фагоцитоза [2]. По-видимому, этим можно объяснить сокращение сроков развития НП/НПивл у больных хирургического профиля: у пациентов с генотипом С/Т и Т/Т срок развития НП составил  $3,21 \pm 0,23$  суток; с генотипом С/С пневмония развивалась позже – на  $5,32 \pm 1,42$  сутки ( $p < 0,05$ ). Более того, такие показатели инфекционно-воспалительного процесса, как уровень лейкоцитов, С-реактивный протеин были достоверно выше у пациентов с генотипом С/Т или Т/Т. Следует отметить, что только в группе больных с генотипом Т/Т зарегистрировано наличие острого респираторного дистресс-синдрома.

Поскольку белковые продукты генов IL-1 $\beta$  и IL-1RN являются естественными антагонистами, то логичным представлялось проведение анализа генотипа IL-1RN с особенностями течения и тяжестью НП. В нашем исследовании у большинства больных (64,3%) встречался аллель ILRN\*1, содержащий четыре повтора во втором интроне (табл. 2), что согласуется с данными литературы [2]. У 37,5% пациентов выявлен аллель IL-RN\*2, содержащий два 86-членных повтора. При этом гетерозиготы по данному аллелю (\*1/\*2) наиболее устойчивы к инфекционным заболеваниям легких; гомозиготы (\*2/\*2), по данным Santilla, намного чаще подвергаются различным инфекционным и воспалительным заболеваниям [17]. В проведенном нами исследовании выявля-

на корреляционная связь между летальным исходом при НП и числом tandemных повторов в интроне два IL-1RN: при уменьшении количества повторов прогноз пневмонии был неудовлетворительным ( $r = +0,37$ ,  $p < 0,05$ ). Вопрос о функциональной значимости полиморфизма гена IL-1RN остается открытым. Однако в большинстве исследований показано, что макрофаги, стимулированные гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором *in vitro*, продуцируют избыточное количество рецепторного антагониста IL-1RN, если являются носителями аллеля IL-RN\*2 [2]. Это позволило нам предположить, что больные с аллелем IL-RN\*2 предрасположены к повышенной секреции IL-1RN, что приводит к глубоким дефектам антиинфекционной защиты, вплоть до развития так называемого «иммунологического паралича» и усугублению прямого повреждающего действия микроорганизмов и их токсинов на легочную ткань [3]. Следует отметить, что неблагоприятный исход у пациентов с НП несколько чаще наблюдался при сочетании аллеля IL-RN\*2 с аллелем –511Т гена IL-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ).

TNF $\alpha$  – цитокин, играющий основную роль в развитии воспалительного ответа, вовлечен в патогенез большинства инфекционных и иммунопатологических заболеваний, в том числе и НП. Нами рассмотрена одна из наиболее значимых для человека нуклеотидных замен в промоторной части гена TNF $\alpha$  в позиции –308 (G→A) и влияние ее на течение и исход НП. В таблице 2 указано, что подобная замена регистрируется у 21,4% пациентов; в 7,2% случаев встречается редкий вариант замены нуклеотидов – A→A. Аллель –308\*A относится к высокопродуцирующим [4]. В нашем исследовании у пациентов с полиморфным генотипом –308 (AG, AA) связано два неблагоприятных фактора: присоединение легочных осложнений (деструкция легочной ткани, плевральный выпот) и развитие сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности ( $p < 0,001$ ). В ранее проведенных исследованиях

ТАБЛИЦА 2. ДАННЫЕ О ПОЛИМОРФИЗМЕ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ НП

№	Название гена, полиморфизма	Частота генотипа, %		
		C/C	C/T	T/T
1	IL-1 $\beta$ : полиморфизм C511T C→T	50,0	35,7	14,3
2	Антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1RN), полиморфизм VNTR в интроне 2	4R/4R	2R/4R	2R/2R
		64,3	28,6	7,1
3	Фактор некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), полиморфизм G308A G→A	G/G	G/A	A/A
		71,4	21,4	7,2

показана сходная отрицательная роль присутствия хотя бы одной копии высокопродуктивного аллеля -308\*А в генотипе пациентов. Так, смертность детей от вентилятор-ассоциированной пневмонии с полиморфным генотипом -308 G→А или А→А была в 3 раза выше по сравнению с носителями гомозиготного варианта (-308 GG) гена TNFα [13]. Подобный полиморфизм гена TNFα приводит к избытку синтеза данного цитокина и, как следствие, развитию тяжелых системных осложнений, что связано с повышенным риском летального исхода. По отдельным данным, наличие хотя бы одного аллеля -308\*А в генотипе пациентов с септическим шоком сопутствовало летальному исходу в 92% случаев, тогда как отсутствие данного аллеля соответствовало смертности только в 62% случаях [4].

Таким образом, изучение распределения генотипов и аллелей CD14, IL-1β, IL-1RN и TNFα у пациентов с НП показало ряд генетических факторов, определяющих тяжесть ее течения и исход. Склонность к более тяжелому течению НП выявлена в группе больных с генотипами С/Т и Т/Т регуляторной молекулы CD14. Наличие аллеля -511\*Т в генотипе пациентов предрасполагало к сокращению сроков развития НП, развитию острого респираторного дистресс-синдрома и более выраженным показателям острофазового ответа. Аллель IL-RN\*2 ассоциирован с плохим прогнозом при НП в целом; в то время как наличие полиморфного генотипа -308 (AG, AA) гена TNFα связано с присоединением легочных и внелегочных осложнений НП.

## Благодарности

Приносим признательность и благодарность заведующему кафедрой патологической анатомии Омской государственной медицинской академии, профессору, д.м.н. Кононову Алексею Владимировичу и сотруднику его кафедры к.б.н. Поморгайло Елене Геннадьевне за помощь в проведении генетических исследований.

## Список литературы

1. Громова А.Ю., Кабанова В.И., Казаков А.А. Влияние полиморфизма генов IL-1β и IL-1Ra на эффективность терапии рекомбинантным IL-1β (Беталейкин) больных хроническим вирусным гепатитом С // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 17-25.
2. Имангулова М.М., Бикмаева А.Р., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм кластера гена интерлейкина 1 у больных туберкулезом легких // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 36-41.
3. Маркелова Е.В., Гельцер Б.И., Корявченкова И.В., Костюшко Ф.В. Состояние системы

цитокинов при нозокомиальных пневмониях // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 14-19.

4. Рыдловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNFA и патология // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 4-10.

5. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 3-10.

6. Agnese D.M., Calvano J.E., Nahm S.J. Human toll-like receptor 4 mutation but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections // J. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 186. — P. 1522-1525.

7. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 171. — P. 388-416.

8. Baldini M. A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E // Am. Respir. Cell Mol. Biol. — 1999. — Vol. 20. — P. 976-983.

9. Da Silva Correia J., Soldau K., Christen U. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the protein in its membrane receptor complex: transfer from CD14 to TLR4 and MD2 // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 21129-21135.

10. Eng H.L., Chen C.H., Kuo C.C., Association of CD14 promoter gene polymorphism and Chlamydia pneumoniae infection // J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 188. — P. 90-97.

11. Gibot S., Cariou A., Drouet L. Association between a genomic polymorphism within the CD14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30. — P. 969-973.

12. Heesen M., Bloemeke B., Obertacke U. The -260 C → T promoter polymorphism of the lipopolysaccharide receptor CD14 and severe sepsis in trauma patients // Intensive Care Med. — 2002. — Vol. 28. — P. 1161-1163.

13. Heijmans B.T., Westendorp R.G., Droog S. Tumor necrosis factor alpha-308 polymorphisms associated with increased sepsis mortality in ventilated very low birth weight infants // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2004. — Vol. 23, N 5. — P. 424-428.

14. Hubacek J.A., Pit'ha J., Skodova Z. C (-260) → T polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for myocardial infarction // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 3218-3220.

15. Karhukorpi J., Yan Y., Niemela S. Effect of CD14 promoter polymorphism and H. pylori infection and its clinical outcomes on circulating CD14 // Clin. Exp. Immunol. — 2002. — Vol. 128. — P. 326-332.

16. Knapp S., Wieland C.W., Florquin S. Differential roles of CD14 and toll-like receptor 4 and 2 in murine *Acinetobacter pneumonia* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 122-129.

17. Santilla S. Presence of the IL-1 RA allele 2 (IL-1RN\*2) is associated with enhanced IL-1b production in vitro // *Scand. J. Immunol.* – 1998. – Vol. 47. – P. 195-198.

18. Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein // *Science.* – 1990. – Vol. 249. – P. 1431-1433.

*поступила в редакцию 24.03.2008*  
*отправлена на доработку 31.03.2008*  
*принята к печати 19.04.2008*