

УДК 575.113:616-002.5

## АНАЛИЗ СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА ILE50VAL ГЕНА РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 (*IL4RA*) С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ

© 2005 г. И. А. Гончарова\*, М. Б. Фрейдин, Л. Е. Дунаева<sup>1</sup>, Е. В. Белобородова<sup>2</sup>,  
Э. И. Белобородова<sup>1</sup>, В. П. Пузырев

Государственное учреждение научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, 634050

<sup>1</sup>Кафедра терапии Сибирского государственного медицинского университета, Томск, 634050

<sup>2</sup>Кафедра госпитальной терапии Сибирского государственного медицинского университета, Томск, 634050

Поступила в редакцию 20.09.2004 г.

Исследовали связь полиморфного варианта Ile50Val гена *IL4RA* с клиническими проявлениями хронического вирусного гепатита (ХВГ) и характером течения заболевания, который зависит от степени фиброза печени. Исследовали группу, включающую 61 больного ХВГ, контрольную составила случайная выборка жителей г. Томска ( $n = 128$ ). Генотипирование этих групп по полиморфизму Ile50Val гена *IL4RA* проводили с использованием ПДРФ-анализа. Статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей этого полиморфного варианта у больных и в контроле не обнаружено. Однако выявлено различие в распределении генотипов у больных в зависимости от стадии фиброза печени. В подгруппе больных ХВГ без признаков фиброза печени частота гетерозигот Ile/Val меньше (7.1%), чем у контрольной группы (51.6%) ( $p = 0.002$ ), за счет увеличения частоты гомозигот обоих классов. Подгруппа больных без признаков фиброза характеризуется также различиями в распределении частот генотипов по сравнению с больными с начальной и тяжелой степенью заболевания ( $p = 0.035$ ;  $p = 0.004$ ).

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, генетический полиморфизм, полиморфизм Ile50Val, ген рецептора интерлейкина-4 – *IL4RA*.

ASSOCIATION STUDY OF THE ILE50VAL POLYMORPHISM OF INTERLEUKIN-4 RECEPTOR GENE (*IL4RA*) WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS, by I. A. Goncharova\*, M. B. Friedin, L. E. Dunaeva<sup>1</sup>, E. V. Beloborodova<sup>2</sup>, E. I. Beloborodova<sup>1</sup>, V. P. Puzyrev (Scientific Research Institute of Medical Genetics Tomsk Scientific Center Siberian Division of Russian Academy of Medical Science, Tomsk, 634050 Russia, \*e-mail: irgon@img.tsu.ru; irgon67@mail.ru; <sup>1</sup>Department of Therapy Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia; <sup>2</sup>Department of Hospital Therapy Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia). The study was performed to estimate association of the Ile50Val polymorphism in *IL4RA* and clinical characteristics of chronic viral hepatitis including course of disease manifestation which is determined by degree of hepatic fibrosis. The group under investigation included 61 patient diagnosed with chronic viral hepatitis. Control group consisted of 128 randomly selected inhabitants of Tomsk city. Genotyping of Ile50Val polymorphism in the groups was performed by RFLP (restriction fragment length polymorphism) analysis. There was no significant differences in genotypes and alleles frequencies between cases and controls. However differences in genotype distribution depend on fibrosis stage were detected. Ile/Val heterozygote frequency in subgroup of patients without hepatic fibrosis was lower (7.1%) than in controls (51.6%) ( $p = 0.002$ ) due to increase of both homozygote classes. Subgroup of patients without hepatic fibrosis differed by genotype frequencies both from patients with moderate and severe disease stage ( $p = 0.035$ ;  $p = 0.004$ ).

Принятые сокращения. HBV (Hepatic B Virus) – вирус гепатита В; HCV – вирус гепатита С; *CCR5* – ген хемокинового рецептора; *HLA-DR* – ген лейкоцитарного антигена второго класса главного комплекса гистосовместимости; *NRAMP1* – ген естественной резистентности к инфекционной патологии; *VDR* – ген рецептора к витамину D; *TNF* – ген фактора некроза опухоли; *DARC* – ген хемокинового рецептора; *G6PD* – ген метаболизма углеводов; *iNOS* – ген индуцибельной синтазы оксида азота; *IL4*, *IL5*, *IL10* – гены интерлейкинов-4, 5, 10; ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов; РХВ – равновесие Харди–Вайнберга; ХВГ – хронический вирусный гепатит.

\*Эл. почта: irgon@img.tsu.ru; irgon67@mail.ru

**Таблица 1.** Характеристика обследованных больных

Показатели	Больные ХВГ		
	мужчины ( <i>n</i> = 42)		женщины ( <i>n</i> = 19)
Средний возраст	30.8 ± 1.39		
Тип гепатита	HCV ( <i>n</i> = 42)		HBV ( <i>n</i> = 13)   HBV + HCV ( <i>n</i> = 6)
Генотип вируса	1b ( <i>n</i> = 11)   “не 1b” ( <i>n</i> = 8)		–   –
Гистологическая активность (баллы)	2–18		2–9   6–14
Стадия фиброза печени	0–3		0–2   0–2

Примечание. HCV – вирус гепатита С; HBV- вирус гепатита В; 1b – генотип 1b вируса гепатита С; “не 1b” – другие генотипы вируса гепатита С.

Изучение связи между генетическими факторами и предрасположенностью к различным заболеваниям показало, что важным фактором индивидуальной реакции на вирусную инфекцию является генетический статус макроорганизма. Выявлены гены, полиморфные варианты которых определяют предрасположенность к таким инфекционным заболеваниям, как СПИД (*CCR5*), туберкулез (*HLA-DR*, *NRAMP1*, *VDR*), лепра (*HLA-DR*, *TNF*), малярия (*DARC*, *G6PD*, *iNOS*), лейшманиоз (*TNF*) и пневмококковая инфекция (С-реактивный белок) [1–7]. Все большую актуальность приобретает изучение генетических основ предрасположенности к вирусным гепатитам, определение индивидуальных особенностей течения и прогнозирование исхода заболевания. Это обусловлено широкой распространенностью гепатитов, прогрессивным течением и развитием тяжелых осложнений в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [8]. По данным ВОЗ, за 15 лет, истекшие со времени открытия вируса гепатита С, число инфицированных в мире составило 3% популяции (около 200 млн. человек) и заболеваемость продолжает расти. В России только за 2000–2003 годы вновь зарегистрировано более 1.1 млн. носителей возбудителя гепатитов В и С [9].

В этой связи большое внимание привлекают гены цитокинов, которые играют основную роль в формировании и регуляции защитных реакций организма. Инфицирование вирусами гепатита приводит к активации Т-хелперов 1-го и 2-го типов, соотношение которых на ранних стадиях может определять исход заболевания [10]. Показано, что у лиц, излечившихся от острого гепатита, доминирует цитокиносекреторная активность Т-хелперов 1-го типа. При хронизации инфекции и персистенции вируса преобладают Т-хелперы 2-го типа (IL-4, IL-5, IL-10), которые обладают противовоспалительной активностью и участвуют в регенерации и фиброгенезе [11].

При различных заболеваниях печени, в том числе и вирусной этиологии, наблюдается увеличение концентрации сывороточного интерлейкина-4

(IL-4) [12]. Этот цитокин, фактор роста Т-клеток, является главным сигналом дифференцировки CD4+ Т-клеток в хелперы типа 2, влияющим на антителообразование, ограничение распространения и интенсивность воспаления, а также стимулирующим фибробласты [12]. Это, в свою очередь, может влиять на регуляцию фиброгенной активности.

Ключевым звеном функционирования IL-4 является его рецептор на клетках-мишенях – IL-4R, состоящий из двух субъединиц – α и γ. Активируя внутриклеточные посредники, IL-4R индуцирует экспрессию генов, чувствительных к сигналу IL-4. При изучении “сферы компетенции” генов, ответственных за продукцию IL-4 и его рецептора, выявлена связь с атопией [13], бронхиальной астмой [14, 15], сахарным диабетом типа 1 [16], инфекционными заболеваниями, такими как СПИД [17] и респираторная синцитиальная вирусная инфекция [18].

Это позволяет предположить, что ген рецептора IL-4 – *IL4RA* (кодирует субъединицу α), обеспечивающий функционирование IL-4, может определять предрасположенность к вирусному гепатиту, к персистенции вируса и хронизации процессов в печени. В настоящей работе изучали связь между полиморфным вариантом Pe50Val гена *IL4RA* с ХВГ и характером течения заболевания, определяемым стадией фиброза печени.

#### УСЛОВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

**В группу обследованных лиц входили** больные ХВГ (*n* = 61) в возрасте от 17 до 56 лет (табл. 1). Диагноз ХВГ устанавливали на основании клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных методов, включая биопсию печени. Этиологическую верификацию диагноза проводили, определяя в сыворотке крови ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью метода ПЦР, а также серологических маркеров с помощью метода ИФА (ELISA).

**HCV выявлен у 42 человек.** Генотип вируса определен у 20 человек, среди них у 11 выявлен

**Таблица 2.** Частоты генотипов и аллелей гена *IL4RA* (Ile50Val) у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) и здоровых жителей г. Томска

Группы	n	Генотипы			$\chi^2*$	p*	Ile	$\chi^{2***}$	p***	H <sub>o</sub>	H <sub>e</sub>	D	$\chi^{2****}$	p****
		Ile/Ile	Ile/Val	Val/Val										
Контроль	128	42 (32.8%)	66 (51.6%)	20 (15.6%)	1.924	0.378	0.59 ± 0.03	0.171	0.678	0.52 ± 0.04	0.48 ± 0.01	0.062	0.266	0.90
Больные ХВГ	61	21 (34.4%)	26 (42.6%)	14 (23%)			0.56 ± 0.04			0.43 ± 0.06	0.49 ± 0.01	-0.136	0.539	0.80

$\chi^2*$ ;  $\chi^{2***}$ ;  $\chi^{2****}$  – критерий использован для оценки различий между частотами генотипов, аллелей и для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга соответственно. p\*; p\*\*\*; p\*\*\*\* – достигнутый уровень значимости при оценке различий частот генотипов, аллелей для тестов хи-квадрат и РХВ соответственно. H<sub>o</sub>, H<sub>e</sub> – наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность соответственно; D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

генотип 1b. У других представлены не определяемые в данной работе варианты генотипов HCV, обозначаемые здесь как “не 1b”-генотип (табл. 1).

**HBV диагностирован у 13 пациентов.** Сочетанное инфицирование вирусами гепатита В и С обнаружено у 6 человек. Проведена морфологическая верификация диагноза с определением индекса гистологической активности [19] и стадией фиброза [20].

**Для анализа ассоциаций полиморфизма Ile50Val гена *IL4RA*** с характером течения заболевания, больных ХВГ разделяли на три подгруппы в зависимости от стадии фиброза. В “нулевую” подгруппу (0) отнесены лица без признаков фиброза. В первую подгруппу (I) включены пациенты с начальной стадией фиброза (портальный и перипортальный фиброз), во вторую подгруппу (II) – лица со второй, умеренной (порто-портальные септы), и третьей, тяжелой (порто-центральные септы) стадиями фиброза.

**Контрольную группу составили 128** случайно отобранных лиц, проживающих в г. Томске.

**ДНК выделяли** из лимфоцитов крови по стандартной неэнзиматической методике [21]. Генотипирование по полиморфизму Ile50Val (A148G) гена *IL4RA* проводили с помощью ПДРФ-анализа продуктов амплификации по методу, описанному в литературе [22, 23].

**Распределение генотипов** по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . Для сравнения частот аллелей и генотипов между исследуемыми группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность при числе степеней свободы, равном 1. Сравнение частот генотипов в подгруппах больных, разделенных в зависимости от стадии фиброза, проводили путем анализа таблиц сопряженности 3 × 2 с помощью точного теста Фишера. Для сравнения средних значений независимых распределений таких показателей, как стадия фиброза и длительность заболевания в изучае-

мых подгруппах, использовали однофакторный дисперсионный анализ [24]. Расчеты проводили с помощью программ “STATISTICA for Windows”, “Microsoft Excel” и “Graph PAD Instat, GraphPAD Software Version 1.12a”.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение генотипов по полиморфному варианту Ile50Val у жителей г. Томска соответствует ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (РХВ). Частота аллеля Ile50 составляет около 59%, что не отличается от значений, полученных другими исследователями для европеоидов [25]. Аллельное разнообразие по данному полиморфизму в группе лиц, проживающих в г. Томске, оцененное на основании величин наблюдаемой гетерозиготности, составляет значения, близкие к максимально возможным для динуклеотидных локусов ( $p > 0.05$ ).

В группе больных ХВГ и у здоровых лиц распределение частот генотипов по полиморфному варианту Ile50Val гена *IL4RA* соответствует ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (табл. 2), хотя у больных ХВГ отмечена тенденция к снижению уровня наблюдаемой гетерозиготности по отношению к ожидаемой при РХВ. Не обнаружено различий между наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготностью как внутри каждой группы (табл. 2), так между больными ХВГ и здоровыми лицами ( $p > 0.05$ ).

Генетические маркеры могут определять предрасположенность к заболеванию в целом или могут быть ассоциированными с конкретными, патогенетически значимыми для развития заболевания, признаками. Поэтому, несмотря на то, что не было обнаружено различий между группами больных и здоровых по частотам аллелей и генотипов полиморфизма Ile50Val (табл. 2), мы исследовали влияние этого полиморфного варианта на характер течения заболевания, определяемого стадией фиброза. Стадия фиброза может зависеть от ряда факторов, таких как тип гепатита,

**Таблица 3.** Зависимость стадии фиброза печени у больных ХВГ от типа заболевания и генотипа вируса гепатита С

Группы больных		Степень фиброза			<i>p</i> *
		0	I	II	
Тип гепатита	HCV	7 (16.7%)	15 (35.7%)	20 (47.6%)	0.083
	HBV	7 (53.8%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	
	HBV + HCV	1 (16.7%)	3 (50%)	2 (33.7%)	
Генотип вируса гепатита С	1b	0	1 (9%)	10 (91%)	0.347
	не 1b	0	2 (25%)	6 (75%)	

\* Достигнутый уровень значимости, полученный с помощью теста  $\chi^2$ .

генотип вируса, длительность заболевания. Однако в нашей работе не было выявлено взаимосвязи между этими факторами (табл. 3, 4).

При сравнении частот аллелей гена *IL4RA* у больных ХВГ, разделенных на подгруппы в зависимости от стадии фиброза, не было обнаружено различий между ними (табл. 5).

В определении генетической предрасположенности пациента к той или иной патологии функциональное значение могут иметь как аллельные варианты, зачастую определяющие прогноз заболевания, так и генотипы.

В природных популяциях давлению отбора подвергаются отдельные генотипы, и приспособленность популяции в целом определяется различным вкладом каждого из них. Если рассматривать заболевание как фактор отбора, влияющий на приспособленность отдельного носителя определенного генотипа, то обнаружение различий в частотах генотипов в группах здоровых и больных представляет большой интерес. Согласно данным литературы, изменения частот генотипов по полиморфному варианту *Pe50Val* в группах больных имеют разнонаправленный характер. В Японии разными исследователями приводятся данные как по уменьшению, так и по увеличению частоты гетерозигот в группах больных астмой [22, 26, 27]. В г. Томске показана тенденция к накоплению гетерозигот *Pe/Val* от прародителей к пробандам семей, больных бронхиальной астмой

**Таблица 4.** Стадия фиброза печени (среднее значение  $\pm$  S.E.) у больных ХВГ в зависимости от длительности заболевания

Группы по стадии фиброза	Длительность заболевания (лет)	<i>p</i> *
0	7.1 $\pm$ 1.5	0.403
I	5.9 $\pm$ 0.64	
II	7.5 $\pm$ 0.78	

\* Достигнутый уровень значимости, полученный с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

(прародители – 37.7%; родители – 52.2%; пробанды – 55.4%) [28].

В нашем исследовании, несмотря на отсутствие различий в частотах аллелей в исследованных подгруппах больных, обнаружены различия в частотах генотипов (табл. 5). Распределение частот генотипов в подгруппе больных без признаков фиброза отклонялось от ожидаемого при РХВ ( $\chi^2 = 10.2681$ , d.f. = 1,  $p = 0.0013$ ). Недостаток гетерозигот *Pe/Val* находился на уровне 86% ( $D = -0.8564$ ). Данная подгруппа характеризовалась значительным недостатком гетерозигот и по сравнению с контрольной группой (7.1% и 51.6% соответственно) ( $p = 0.002$ ), а также отличалась (по частотам генотипов) от больных с начальной и тяжелой стадией заболевания (табл. 5). В подгруппах больных с фиброзом распределение частот генотипов соответствует ожидаемому при РХВ. Частота гетерозигот составляет 47.6% и 57.7%, что не отличается от контрольной группы, но превышает значения, выявленные для подгруппы больных без признаков фиброза (табл. 5).

Эти данные позволяют предположить, что генотип *Pe/Val* может иметь прогностическое значение для выявления предрасположенности к развитию фиброза при инфицировании вирусом гепатита, несмотря на сходные частоты гетерозигот у больных с фиброзом и в контрольной группе. Для этого есть несколько оснований. Во-первых, известно, что некоторые аллели и генотипы, вне зависимости от связи с различными патологическими состояниями, широко распространены в популяциях человека. Например, частота “патологического” аллеля *677T* гена метилентетрагидрофолатредуктазы, *MTHFR*, который вносит вклад в развитие целого ряда патологий (тромбофилия, сердечно-сосудистые заболевания, осложнения беременности), в европейских популяциях колеблется от 19% в Англии до 55% в Испании [29]. Частота “нулевого” генотипа гена глутатион-S-трансферазы  $\mu$  *GSTM1* у европеоидов варьирует в широких пределах, в некоторых популяциях достигая 73% [30]. Однако показано, что данный ге-

**Таблица 5.** Распределение частот генотипов и аллелей гена *IL4RA* у больных хроническим вирусным гепатитом с различной степенью фиброза печени

Группы по стадиям фиброза		Частоты				
		генотипов			аллелей	
		Ile/Ile	Ile/Val	Val/Val	Ile	Val
0 ( <i>n</i> = 14)		7 (50%)	1 (7.1%)	6 (42.9%)	15 (53.6%)	13 (46.4%)
I ( <i>n</i> = 21)		7 (16.7%)	10 (47.6%)	4 (19%)	24 (57.1%)	18 (42.9%)
II ( <i>n</i> = 26)		7 (26.9%)	15 (57.7%)	4 (15.4%)	29 (55.8%)	23 (44.2%)
<i>p</i>	0 и I	<b>0.035*</b>			0.768**	
	0 и II	<b>0.004*</b>			0.851**	
	I и II	0.787*			0.893**	

Примечание. 0 подгруппа – лица без признаков фиброза; I – пациенты с начальной стадией фиброза; II – больные со второй и третьей стадиями фиброза.

\*Уровень значимости, полученный точным тестом Фишера.

\*\*Уровень значимости, полученный тестом  $\chi^2$ .

нотип, характеризующийся полным отсутствием одного из ферментов первой фазы детоксикации ксенобиотиков, вовлечен в патогенез рака различной этиологии и является фактором риска развития некоторых широко распространенных заболеваний [31]. Поддержание высоких популяционных частот “патологических” аллелей и генотипов, видимо, связано с тем, что их носители обладают некоторыми преимуществами. Например, недавние исследования показали, что носители “нулевого” генотипа гена *GSTM1* более устойчивы к развитию острого инфаркта миокарда [32]. Во-вторых, надо принять во внимание, что со времени открытия вируса гепатита С и широкого распространения заболевания прошло всего одно десятилетие, и этот промежуток времени слишком короток, чтобы существенно повлиять на величину частот генотипов.

Таким образом, в популяциях человека возможна ситуация, когда высокая частота аллеля или генотипа ассоциирована с тем или иным патологическим состоянием. Наше исследование позволяет предположить, что носители распространенного генотипа Ile/Val имеют повышенный риск развития фиброза печени в случае заболевания вирусным гепатитом.

Прогностическую значимость гетерозигот Ile/Val *IL4RA* невозможно объяснить только особенностями биохимических процессов, ассоциированных с разными аллелями. Если гетерозиготные генотипы обеспечивают как высокий, так и низкий уровень IgE: вариант Ile50 в три раза, по сравнению с Val50, увеличивает активность интерлейкина-4, что приводит к повышению уровня IgE, то в случае гетерозиготного состояния уровень IgE должен быть средним. Однако известно, что полиморфизм Ile50Val локализован во

внеклеточном домене  $\alpha$ -цепи рецептора и, вероятно, наличие рецепторов с различными аминокислотами нарушает нормальное связывание и активацию интерлейкина-4 и дальнейшее развитие воспалительного ответа организма.

С другой стороны, можно исходить из общих свойств цитокинов, которые осуществляют связь между различными системами организма, организуют единую защитную сеть и характеризуются взаимозаменяемостью и плеiotропностью биологического действия. Поэтому можно предположить, что существуют генные комплексы и взаимодействуют наборы белковых изоформ, детерминированных генными вариантами, которые, наряду с Ile50Val, вносят вклад в формирование клинического фенотипа. Помимо этого, если обнаруживается ассоциация каких-либо полиморфных генетических вариантов с заболеванием, можно предположить, что собственное функциональное значение ассоциированного полиморфизма велико, а изучение его неравновесия по сцеплению с другим локусом может привести к открытию новых генов заболевания.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O'Brien S.J., Nelson G. W. 2004. Human genes that limit AIDS. *Nature Genetics*. **36**, 565–574.
2. Kwiatkowski D. 2000. Susceptibility to infection. *Brit. Med. J.* 321(28), 1061–1065.
3. Gonzalez E., Dhanda R., Bamshard M. et al. 2001. Global survey of genetic variation in *CCR5*, *RANTES* and *MIP-1 $\alpha$* : Impact on the epidemiology of the HIV-1 pandemic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **98**, 5199–5204.
4. Dessein A.J., Chevillard C., Marquet S. et al. 2001. Genetics of parasitic infections. *Drug metabolism disposition*. **29**, 484–488.

5. Lipsitch M., Sousa A. 2002. Historical intensity of natural selection for resistance to tuberculosis. *Genetics*. **161**, 1599–1607.
6. Roy S., Hill A. 2002. Association of common genetic variant with susceptibility to invasive pneumococcal disease. *Brit. Med. J.* **324**, 1369.
7. Plebanski M., Proudfoot O., Pouniotis D. et al. 2002. Immunogenetics and the design of Plasmodium falciparum vaccines for use in malaria-endemic populations. *J. Clin. Invest.* **110**, 295–301.
8. Ягода А.В., Гейвандова Н.И., Хубиев Ш.Х. и др. 2000. *Иммунология*. **2**, 36–38.
9. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Грязин А.Е. 2004. Механизмы устойчивости вируса гепатита С к противовирусным препаратам. *Молекуляр. медицина*. **2**, 18–23.
10. Сенников С.В., Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Козлов В.А. 2003. Экспрессия генов и продукция основных иммунорегуляторных цитокинов при вирусном гепатите С. *Цитокины и воспаление*. **4**, 1–4.
11. Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н., Лукина Е.А. и др. 2001. Система цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. *Иммунология*. **1**, 46–48.
12. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. 2003. *Цитокины в гастроэнтерологии*. М.: Анахарсис, 96 с.
13. Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X.-Q. et al. 1999. Cutting Edge: Dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor alpha-chain IgE synthesis. *J. Immunol.* **162**, 1227–1231.
14. Howard T.D., Wiesch D.G., Postma D.S. et al. 1998. Linkage and association study of the IL4 receptor (IL4R) gene on chromosome 16 in asthma and allergic phenotype. *Am. J. Hum. Genet.* **63**(Suppl), 293.
15. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б. 1999. Роль генов интерлейкинов и их рецепторов в формировании предрасположенности к бронхиальной астме. *Бюлл. эксперимент. биол. мед.* **127** (Прилож. 1), 3–6.
16. Mirel D.B., Valdes A.M., Lazzeroni L.C. et al. 2002. Association of *IL4R* Haplotypes With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. **51**, 3336–3341.
17. Vasilescu A., Heath S.C., Ivanova R. et al. 2003. Genomic analysis of Th1-Th2 cytokine genes in an AIDS cohort: identification of IL4 and IL10 haplotypes associated with the disease progression. *Genes Immun.* **4**, 441–449.
18. Choi E.H., Lee H.J., Yoo T., Chanock S.J. 2002. A common haplotype of interleukin-4 gene IL4 is associated with severe respiratory syncytial virus disease in Korean children. *J. Infect. Dis.* **186**, 1207–1211.
19. Knodell R.G., Ishak R.G., Black W.S. et al. 1981. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. **1**, 431–435.
20. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. 1994. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. **19**, 1513–1520.
21. Lahiri D.K., Bye S., Nunberg J.I. et al. 1992. A non-organic and non-enzymatic extraction method gives higher yields of genomic DNA from whole-blood samples than do nine other methods used. *J. Biochem. Biophys. Methods*. **25**, 193–205.
22. Mitsuyasu H., Izuhara K., Mao X.-Q. et al. 1998. Ile50Val variants or IL4R $\alpha$  upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nature Genet.* **19**, 119–120.
23. Noguchi E., Shibasaki M., Arinami T. et al. 1999. Lack of association of atopy/asthma and the interleukin-4 receptor  $\alpha$  gene in Japanese. *Clin. Exp. Allergy*. **29**, 228–233.
24. Лакин Г.Ф. 1990. *Биометрия*. М.: Наука, 300 с.
25. He J.O., Connett J.E., Anthonisen N.R., Sandford A.J. 2003. Polymorphisms in the *IL13*, *IL13RA1* and *IL4RA* genes and rate to decline in lung function in smokers. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **28**, 379–385.
26. Ober C., Leavitt S.A., Tsalenko A. et al. 2000. Variation in the interleukin-4 receptor  $\alpha$  gene confers susceptibility to asthma and atopy in ethnically diverse population. *Am. J. Hum. Genet.* **66**, 517–526.
27. Noguchi E., Shibasaki M., Arinami T. et al. 1999. No association between atopy/asthma and the Ile50Val polymorphism of IL-4 receptor. *Am. Respir. Crit. Care. Med.* **160**, 342–345.
28. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Кобякова О.В. 2002. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов с атопической бронхиальной астмой. *Мед. генетика*. **1**, 86–92.
29. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырев В.П. 2001. О роли полиморфных вариантов гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Клинич. медицина*. **2**, 10–16.
30. Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П. 2002. Полиморфизм генов глутатион-трансфераз  $\theta_1$  и  $\mu_1$  (*GSTT1* и *GSTM1*) у больных атопической бронхиальной астмой в западно-сибирском регионе. *Молекуляр. биология*. **36**, 1–5.
31. Иващенко Т.Э., Стрекалов Д.Л., Соловьева М.В. и соавт. 2004. Тестирование генетической предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям и генетический паспорт. В: *Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике*. Под ред. Масленникова А.Б. Вып. 5. Новосибирск: Альфа Виста, 188 с.
32. Wilson M.H., Grant P.J., Hardie L.J., Wild C.P. 2000. Glutathione S-transferase M1 null genotype is associated with a decreased risk of myocardial infarction. *FASEB*. **14**, 791–796.