

УДК 616-001.5-002:616-092

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TNFA-308G > A НА ЭКСПРЕССИЮ TNF-A У БОЛЬНЫХ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

Мироманов А.М., Миронова О.Б., Мироманова Н.А., Трубицын М.В.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, e-mail: kafravm-chita@mail.ru

Представлены результаты исследования влияния полиморфного маркера гена тумор-некротического фактора альфа в позиции $-308G > A$ на экспрессию кодируемого провоспалительного цитокина TNF- α у больных с развитием хронического травматического остеомиелита в Забайкальском крае. Первую группу составили 83 пациента с неосложненным течением переломов (группа клинического сравнения). Вторую группу ($n = 49$) – больные с хроническим травматическим остеомиелитом (в раннем послеоперационном периоде осложнений не зарегистрировано, однако в позднем периоде зафиксировано развитие травматического остеомиелита). Контрольную группу составили 100 практически здоровых доноров в возрасте от 20 до 40 лет. Сформированные группы являлись однородными по возрасту, полу, характеру и локализации переломов и проводимому лечению. Критерием исключения из групп являлось наличие острых или хронических сопутствующих заболеваний. Установлено, что у больных с развитием травматического остеомиелита регистрируется более высокое носительство генотипов $-308G/A$, $-308A/A$ гена *TNFA*. Наличие генотипа $-308A/A$ полиморфизма гена *TNFA* способствует более высокой экспрессии провоспалительного цитокина TNF- α .

Ключевые слова: полиморфизм, цитокины, переломы, хронический травматический остеомиелит

INFLUENCE OF POLYMORPHISM OF GENE TNFA-308G > A ON EXPRESSION TNF-A AT PATIENTS WITH DEVELOPMENT OF A CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS IN ZABAİKALIAN EDGE

Miromanov A.M., Mironova O.B., Miromanova N.A., Trubitsyn M.V.

Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: kafravm-chita@mail.ru

Results of research of influence of a polymorphic marker of a gene *TNFA* are presented to positions $-308G > A$ on an expression of coded proinflammatory cytokine TNF α at patients with development of a chronic traumatic osteomyelitis in Zabaikalian edge. The first group was made by 83 patients with an uncomplicated current of fractures (group of clinical comparison). The second group ($n = 49$) – patients with a chronic traumatic osteomyelitis (in the early postoperative period of complications it is not registered, however in the late period is fixed development of a traumatic osteomyelitis). The control group was made by practically healthy 100 donors at the age from 20 till 40 years. The generated groups were homogeneous for an age, gender, character and localisation of fractures and spent treatment. Criterion of an exception of groups was presence of acute or chronic accompanying diseases. It is established, that at patients with development of a traumatic osteomyelitis higher carriage of genotypes $-308G/A$, $-308A/A$ gene *TNFA* is registered. Presence of a genotype $-308A/A$ polymorphism of gene *TNFA* promotes higher expression of proinflammatory cytokine TNF α .

Keywords: polymorphism, cytokines, fractures, chronic traumatic osteomyelitis

Высокая частота возникновения хронического травматического остеомиелита и неудовлетворительные результаты его лечения закономерно повышают теоретический и практический интерес к изучению патогенетических механизмов развития воспалительного процесса при переломах [2, 5, 8].

Доказано, что к одним из основных факторов, определяющих особенности исхода при переломах, относится иммунная система, нарушение которой может приводить к развитию воспалительных осложнений [5, 10]. Иммунные клетки секретируют многочисленные медиаторы (цитокины), играющие ключевую роль в развитии воспалительного ответа [3].

Одним из таких медиаторов является полипептидный цитокин – TNF- α , выполняющий регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении. Этот цитокин входит в группу провоспалительных

цитокинов и выполняет важнейшие функции в период запуска воспаления [3]. Согласно исследованиям последних лет, важная роль в развитии осложнений отводится наследственным факторам. Генетически запрограммированный повышенный или пониженный синтез цитокинов является существенным в предрасположенности к инфицированию, развитию заболевания и длительному, осложненному течению [1, 9].

Ген *TNFA* – высокополиморфный участок генома, в котором описано по меньшей мере восемь полиморфных сайтов. Некоторые из полиморфизмов оказывают влияние на уровень продукции TNF- α *in vitro*. Многие исследования показали ассоциацию отдельных полиморфизмов промотора гена *TNFA-308G > A* с различными аутоиммунными и инфекционными заболеваниями [11, 13, 14, 15].

Поскольку в нашей стране и за рубежом молекулярно-генетическим исследованиям больных травматолого-ортопедического профиля не уделено должного внимания, изучение генетического полиморфизма цитокинов, принимающих участие в механизмах регуляции межклеточных взаимодействий у больных при травме, а также поиски генетических маркеров развития осложнений представляются весьма перспективными.

Цель исследования – изучить влияние полиморфизма гена *TNF α -308G > A* на экспрессию TNF α у больных с развитием хронического травматического остеомиелита в Забайкальском крае.

Материалы и методы исследования

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2011 – поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведено обследование 132 пациентов в возрасте от 20 до 40 лет с переломами длинных костей конечностей, лечившихся в травматологических стационарах г. Читы. Первую группу составили 83 больных с неосложненным течением переломов (группа клинического сравнения), вторую группу – 49 больных с осложненным течением (в данной группе отмечалось заживление ран первичным натяжением, однако в позднем послеоперационном периоде зарегистрировано развитие хронического травматического остеомиелита). Контрольную группу составили 100 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 20 до 40 лет.

Всем пациентам с закрытыми переломами проводилась открытая репозиция отломков с последующим металлоостеосинтезом пластинами или штифтами. Больным с открытыми переломами при поступлении выполнялась первичная хирургическая обработка и наложение аппаратов наружной фиксации. В дальнейшем применялась традиционная консервативная терапия (антибактериальные средства, дезагреганты, местное медикаментозное лечение и др.). Сформированные группы являлись относительно однородными как по возрасту, полу, характеру и локализации переломов, так и по проводимому лечению. Критерием исключения из групп являлось наличие острых или хронических сопутствующих заболеваний.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования выбрана точечная мутация *TNF α* в позиции 308 (G > A). Амплификацию фрагмента исследуемого гена проводили в термоцикле (модель Ре «Бис» – M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех»-«SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем в ультрафиолетовом свете [6].

Определение концентрации цитокина TNF- α осуществляли с помощью набора реагентов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Сроки наблюдения за больными составили: при поступлении в стационар (1 сутки после травмы), 2, 5, 10 сутки после оперативного лечения, в дальнейшем через 3 месяца.

Полученные данные обработаны с помощью пакета программ «STATISTICA 6.1» (Stat Soft, USA), «Microsoft Office Excel 2010 for Windows 7», «БИОСТАТ». Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартные отклонения (SD). Анализ данных между группами пациентов в разные сроки посттравматического периода проводили с помощью критерия Ньюмена – Кейлса. Для сравнения показателей пациентов с осложненным и неосложненным течением переломов длинных костей конечностей использовали критерий Манна – Уитни. Для анализа групп по качественному бинарному признаку применялся критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Первым этапом нами выявлена частота распределения аллелей и генотипов полиморфного гена *TNF α -308G > A* в исследуемых группах (табл. 1 и 2).

Отмечено, что в группе с хроническим травматическим остеомиелитом на долю гомозиготного генотипа *-308G/G* гена *TNF α* приходилось 12,2%, тогда как в группе с неосложненным течением – 73,5%. Гетерозиготный генотип *-308G/A* гена *TNF α* встречался в 42,9% у пациентов второй группы против 26,5% в первой. В группе с развитием хронического травматического остеомиелита выявлено 22 (44,9%) пациента с гомозиготной мутацией. Частота аллели *-308G-* гена *TNF α* у больных группы с неосложненным течением переломов составила 0,87, *-308A-* аллели – 0,13, а в группе с хроническим травматическим остеомиелитом – 0,34 и 0,66 соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, анализ полиморфизма гена *TNF α -308G > A* у пациентов с неосложненным течением переломов длинных костей и развитием хронического травматического остеомиелита в позднем периоде травмы выявил достоверные различия по частотам распределения аллелей и генотипов.

Вторым этапом исследования мы определили содержание провоспалительного цитокина TNF- α в исследуемых группах (табл. 3). Установлено, что уровень TNF- α в первые сутки после травмы повышался в сравнении с контролем и оставался неизменным на 2 сутки после операции. К 5 суткам после оперативного вмешательства параметры TNF- α снижались по сопоставлению с 2 сутками после операции и на 10 сутки не отличались от контрольных значений. На 90 сутки послеоперационного периода только в группе с развитием травматического остеомиелита концентрация исследуемого показателя превышала аналогичные параметры группы контроля и клинического сравнения (табл. 3).

Таблица 1

Частота генотипов гена *TNFα-308G > A* и его аллельных вариантов среди здоровых резидентов и пациентов с неосложненным и осложненным (травматический остеомиелит) течением переломов длинных костей конечностей (χ^2 , $df = 1$)

	Контроль, <i>n</i> = 100	Неосложненное течение, <i>n</i> = 83	Хронический остеомиелит, <i>n</i> = 49
Аллель G OR [95% CI]	0,825	0,867 1,39 [0,78–2,48]	0,333 0,11 [0,06–0,19]
Аллель A OR [95% CI] χ^2 p	0,175	0,133 0,72 [0,4–1,28] 1,24 0,26	0,663 9,29 [5,33–16,18] 70,33 0,0001
Генотип GG OR [95% CI]	0,71	0,735 1,13 [0,59–2,17]	0,122 0,06 [0,02–0,15]
Генотип GA OR [95% CI]	0,23	0,265 1,21 [0,62–2,37]	0,429 2,51 [1,21–5,23]
Генотип AA OR [95% CI] χ^2 p	0,06	0,00 0,09 [0,0–1,57] 5,25 0,07	0,449 12,77 [4,7–34,67] 52,84 0,0001

Примечание. p – статистическая значимость различий с контролем.

Таблица 2

Частота аллельных вариантов гена *TNFα-308G > A* и его генотипов среди пациентов с неосложненным течением переломов длинных костей конечностей и развитием хронического травматического остеомиелита (χ^2 , $df = 1$)

	Неосложненное течение (<i>n</i> = 83)	Хронический остеомиелит (<i>n</i> = 49)	χ^2	p	OR [95% CI]
Аллель G	0,867	0,337	78,56	0,0001	0,08 [0,04–0,14]
Аллель A	0,133	0,663			12,89 [6,98–23,82]
Генотип GG	0,735	0,122	62,57	0,0001	0,05 [0,02–0,13]
Генотип GA	0,265	0,429			2,08 [0,99–4,39]
Генотип AA	0	0,449			136,6 [8,02–232,8]

Примечание. p – статистическая значимость различий между группами.

Таблица 3

Содержание TNF-α в крови больных с переломами длинных костей, пг/мл (M ± SD)

Показатель	Контроль (<i>n</i> = 100)	Дни исследования					
		При поступлении	2 сутки после операции	5 сутки после операции	10 сутки после операции	90 сутки после операции	
I группа (<i>n</i> = 83)	TNF-α	25 ± 16,32	49,5 ± 26,6 0,0001	53,3 ± 19,9 0,0001 > 0,05	41,1 ± 21,2 0,0001 > 0,05 < 0,05	28,3 ± 20,6 0,5 < 0,05 < 0,05	26,2 ± 16,2 0,7 < 0,05 < 0,05 > 0,05
	p						
	p ₁						
	p ₂						
	p ₃						
II группа (<i>n</i> = 49)	TNF-α		49,3 ± 26,0 0,0001	54,6 ± 20,3 0,0001 > 0,05	42,1 ± 21,8 0,0001 > 0,05 > 0,05	29,5 ± 20,4 0,34 < 0,05 < 0,05 > 0,05	130 ± 51,5* 0,0001 < 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05
	p						
	p ₁						
	p ₂						
	p ₄						

Примечания: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с 1 сутками после травмы; p₂ – статистическая значимость различий со 2 сутками после операции; p₃ – статистическая значимость различий с 5 сутками после операции; p₄ – статистическая значимость различий с 10 сутками после операции; * – статистическая значимость различий соответствующего показателя пациентов с неосложненным течением переломов.

Таблица 4

Содержание TNF α в крови больных с неосложнённым течением переломов в зависимости от генотипа полиморфизма гена *TNF α -308G > A*, пг/мл (M \pm SD)

Группы	Дни наблюдения				
	при поступлении	2 сутки после операции	5 сутки после операции	10 сутки после операции	90 сутки после операции
	Генотип G/G				
Контроль ($n = 71$)	8,34 \pm 5,66				
Группа с неосложнённым течением ($n = 61$)	19,77 \pm 8,9 $p = 0,0001$	23,19 \pm 8,36 $p = 0,0001$ $p_1 < 0,05$	17,03 \pm 9,14 $p = 0,0001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	10,17 \pm 6,02 $p = 0,074$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	9,62 \pm 5,5 $p = 0,19$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$
	Генотип G/A				
Контроль ($n = 23$)	27,53 \pm 6,41 $p_5 = 0,0001$				
Группа с неосложнённым течением ($n = 22$)	44,27 \pm 9,32 $p = 0,0001$ $p_5 = 0,0001$	52,46 \pm 9,84 $p = 0,0001$ $p_1 < 0,05$ $p_5 = 0,0001$	39,87 \pm 9,92 $p = 0,0001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_5 = 0,0001$	30,05 \pm 9,31 $p = 0,29$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_5 = 0,0001$	29,2 \pm 7,96 $p = 0,44$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$ $p_5 = 0,0001$
	Генотип A/A				
Контроль ($n = 6$)	9,15 \pm 7,61				
Группа с неосложнённым течением ($n = 0$)	–	–	–	–	–

Примечания: p – статистическая значимость различий с контролем; p_1 – статистическая значимость различий при поступлении; p_2 – статистическая значимость различий со 2 сутками после операции; p_3 – статистическая значимость различий с 5 сутками после операции; p_4 – статистическая значимость различий с 10 сутками после операции; p_5 – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготами G/G.

Следующим этапом работы мы определили влияние генотипов полиморфизма гена *TNF α -308G > A* на уровень продукции кодируемого цитокина (табл. 4, 5).

Уровень провоспалительного цитокина TNF- α как у травмированных, так и здоровых лиц значимо различается в зависимости от носительства генотипов гена *TNF α* . Так, при носительстве генотипа –308G/G у пациентов I и II групп при поступлении, а также в группе контроля, концентрация цитокина TNF- α регистрировалась соответственно в 2,2, 2,2 и 3,3 раза ниже по сравнению с носителями генотипа –308G/A ($p < 0,0001$). В контрольной группе и у пациентов с осложненным течением травматической болезни при носительстве генотипа –308GA/A зафиксировано увели-

чение уровня TNF- α соответственно в 1,4 и 1,9 раза по сопоставлению с генотипом –308G/A ($p < 0,0001$). Аналогичная картина экспрессии TNF α в зависимости от выявляемого генотипа зарегистрирована во все последующие дни исследования (табл. 5).

Таким образом, полученные результаты показывают, что наличие генотипа –308A/A полиморфизма гена *TNF α* способствует более высокой экспрессии цитокина TNF- α , что согласуется с данными литературы [4, 7]. Однако, функциональная значимость полиморфизма гена *TNF α -308G > A* в работах разных исследователей неоднозначна, что, по-видимому, обусловлено природой патогенеза заболевания, особенностями клеточных линий, стимуляторов и другими условиями эксперимента [12, 14, 16].

Таблица 5

Содержание TNF α в крови больных с развившимся травматическим остеомиелитом в зависимости от генотипа полиморфизма гена *TNF α -308G > A*, пг/мл (M \pm SD)

Группы	Дни наблюдения				
	при поступлении	2 сутки после операции	5 сутки после операции	10 сутки после операции	90 сутки после операции
Генотип G/G					
Контроль (n = 71)	8,34 \pm 5,66				
Группа с развившимся остеомиелитом (n = 6)	20,58 \pm 5,84 p = 0,0001	24,69 \pm 6,17 p = 0,0001 p ₁ > 0,05	18,15 \pm 9,45 p = 0,0001 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	14,6 \pm 7,34 p = 0,0001 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05	51,67 \pm 16,1 p = 0,0001 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05
Генотип G/A					
Контроль (n = 23)	27,53 \pm 6,41 p ₅ = 0,0001				
Группа с развившимся остеомиелитом (n = 21)	45,03 \pm 8,73 p = 0,0001 p ₅ = 0,0001	54,78 \pm 10,91 p = 0,0001 p ₁ < 0,05 p ₅ = 0,0001	41,42 \pm 12,0 p = 0,0001 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₅ = 0,0001	39,5 \pm 9,06* p = 0,0001 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05 p ₅ = 0,0001	131,7 \pm 23,2* p = 0,0001 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05 p ₅ = 0,0001
Генотип A/A					
Контроль (n = 6)	39,15 \pm 7,61 p ₅ = 0,0001 p ₆ = 0,0001				
Группа с развившимся остеомиелитом (n = 22)	84,44 \pm 13,84 p = 0,0001 p ₅ = 0,0001 p ₆ = 0,0001	76,82 \pm 9,84 p = 0,0001 p ₁ > 0,05 p ₅ = 0,0001 p ₆ = 0,0001	66,84 \pm 11,38 p = 0,0001 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05 p ₅ = 0,0001 p ₆ = 0,0001	59,07 \pm 11,09 p = 0,0001 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05 p ₅ = 0,0001 p ₆ = 0,0001	184,1 \pm 37,2 p = 0,0001 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05 p ₅ = 0,0001 p ₆ = 0,0001

Примечания: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий при поступлении; p₂ – статистическая значимость различий со 2 сутками после операции; p₃ – статистическая значимость различий с 5 сутками после операции; p₄ – статистическая значимость различий с 10 сутками после операции; p₅ – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготами G/G; p₆ – статистическая значимость различий по сравнению с гетерозиготами G/A; * – статистическая значимость различий с неосложнённым течением переломов.

У пациентов с хроническим травматическим остеомиелитом наиболее часто встречается гетерозиготный генотип мутаций, что повышает вероятность развития воспалительных осложнений при переломах длинных костей конечностей, а при выявлении гомозиготной мутации гена *TNF α -308G > A* отмечено более тяжелое и длительное те-

чение раневой инфекции, что согласуется с данными литературы и подтверждает возможную ассоциативную связь между повышенной частотой аллеля TNF α -308A и тяжелым течением гнойно-воспалительных заболеваний. Данный факт указывает на важный вклад аллельного полиморфизма генов цитокинов в индивидуальные различия

больных по характеру течения инфекционного процесса и эффективности механизмов протективного иммунитета вследствие разной экспрессии кодируемого цитокина [3, 4, 6].

Выводы

1. У больных с развитием травматического остеомиелита регистрируется более высокое носительство генотипов –308G/A, –308A/A гена *TNF α* .

2. Наличие генотипа –308A/A полиморфизма гена *TNF α* у больных с переломами длинных костей конечностей способствует более высокой экспрессии провоспалительного цитокина TNF- α .

Список литературы

1. Генетический полиморфизм цитокинов / В.Н. Цыган и др. // вестник Российской военной-медицинской академии. – 2010. – № 2. – С. 211–219.
2. Иммунологические изменения у пострадавших с посттравматическим остеомиелитом длинных костей конечностей в процессе комплексного лечения / К.А. Бодаченко и др. // Травма. – 2012. – Т.13, № 1. – С. 71–74.
3. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
4. Клинико-иммунологические особенности сепсиса и полиморфизм генов TNF- α и IL-10 у больных с гнойно-хирургической патологией / Е.В. Курганова и др. // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 2. – С. 40–45.
5. Миromanov А.М. Переломы длинных костей конечностей: прогностические критерии развития осложнений: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.15, 14.03.03. – Чита, 2013. – 246 с.
6. Полиморфизм гена TNF- α (G-308A) у больных с гнойно-воспалительными осложнениями при переломах длинных костей конечностей в Забайкальском крае [Электронный ресурс] / А.М. Миromanov и др. // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 41–45. – Режим доступа: <http://chitgma.ru/zmv2>.
7. Рыдловская А.В. Функциональный полиморфизм гена TNF- α и патология / А.В. Рыдловская А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 3. – С. 4–10.
8. Свешников А.А. Решение проблемы остеомиелита в остеологии // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10–1. – С. 184–193.
9. Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 3–10.
10. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии / Б.И. Кузник и др. – Новосибирск: Наука, 2008. – 311 с.
11. Cornells L. Tumor necrosis factor gene polymorphisms as severity markers in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 1999. – Vol. 58. – P. 120–126.
12. Cvetkovic J.T. Susceptibility for and clinical manifestations of rheumatoid arthritis associated with polymorphisms of the TNF- α , IL-1 beta, and IL-1RA genes / J.T. Cvetkovic, S. Wallberg-Jonsson, B. Stegmayr // Reumatol. – 2000. – Vol. 29, № 2. – P. 212–219.
13. Genetic polymorphisms of interleukin IL-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor {alpha} and risk of gastric cancer in a Chinese population / W. Lu [et al.] // Carcinogenesis. – 2005 – Vol. 26, № 3. – P. 631–636.
14. Knight, J.C. Polymorphisms in Tumor Necrosis Factor and Other Cytokines As Risks for Infectious Diseases and the Septic Syndrome // Current Infectious Diseases Reports. – 2001. – Vol. 3. – P. 427–439.
15. TNF and TNFR polymorphisms in severe sepsis and septic shock: a prospective multicentre study / A.C. Gordon [et al.] // Genes Immun. – 2004. – Vol. 5. – P. 631–640.
16. Wilson, A.D. Genetics of tumor necrosis factor a in autoimmune, infectious and neoplastic diseases / A.D. Wilson et al. // Inflamm. – 1995. – Vol. 45. – P. 1–12.

References

1. Geneticheskij polimorfizm citokinov / V.N. Cygan i dr. // vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii. 2010. no. 2. pp. 211–219.
2. Immunologicheskie izmenenija u posttravdavshih s posttravmaticheskim osteomielitom dlennyh kostej konechnostej v processe kompleksnogo lechenija / K.A. Bodachenko i dr. // Travma. 2012. T.13, no. 1. pp. 71–74.
3. Ketlinskij S.A. Citokiny / S.A. Ketlinskij, A.S. Simbircev. SPb.: Foliant, 2008. 552 p.
4. Kliniko-immunologicheskie osobennosti sepsisa i polimorfizm genov TNF- α i IL-10 u bolnyh s gnojno-hirurgicheskoj patologiej / E.V. Kurganova i dr. // Citokiny i vospalenie. 2007. no. 2. pp. 40–45.
5. Miromanov A.M. Perelomy dlennyh kostej konechnostej: prognosticheskie kriterii razvitiya oslozhnenij: dis. ... d-ra med. nauk: 14.01.15, 14.03.03. Chita, 2013. 246 p.
6. Polimorfizm gena TNF- α (G-308A) u bolnyh s gnojnovospalitelnyimi oslozhnenijami pri perelomah dlennyh kostej konechnostej v Zabajkalskom krae [Jelektronnyj resurs] / A.M. Miromanov i dr. // Zabajkalskij medicinskij vestnik. 2013. no. 1. pp. 41–45. Rezhim dostupa: <http://chitgma.ru/zmv2>.
7. Rydlovskaja A.V. Funkcionalnyj polimorfizm gena TNF- α i patologija / A.V. Rydlovskaja A.S. Simbircev // Citokiny i vospalenie. 2005. no. 3. pp. 4–10.
8. Sveshnikov A.A. Reshenie problemy osteomielita v osteologii // Fundamentalnye issledovanija. 2012. no. 10–1. pp. 184–193.
9. Simbircev A.S. Funkcionalnyj polimorfizm genov regulatornyh molekul vospaleniya / A.S. Simbircev, A.Ju. Gromova // Citokiny i vospalenie. 2005. T. 4, no. 1. pp. 3–10.
10. Teoreticheskie i klinicheskie aspekty bioregulirujushhej terapii v hirurgii i travmatologii / B.I. Kuznik i dr. Novosibirsk: Nauka, 2008. 311 p.
11. Cornells L. Tumor necrosis factor gene polymorphisms as severity markers in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 1999. Vol. 58. pp. 120–126.
12. Cvetkovic J.T. Susceptibility for and clinical manifestations of rheumatoid arthritis associated with polymorphisms of the TNF- α , IL-1 beta, and IL-1RA genes / J.T. Cvetkovic, S. Wallberg-Jonsson, B. Stegmayr // Reumatol. 2000. Vol. 29, no. 2. pp. 212–219.
13. Genetic polymorphisms of interleukin IL-1V, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor {alpha} and risk of gastric cancer in a Chinese population / W. Lu [et al.] // Carcinogenesis. 2005 Vol. 26, no. 3. pp. 631–636.
14. Knight, J.C. Polymorphisms in Tumor Necrosis Factor and Other Cytokines As Risks for Infectious Diseases and the Septic Syndrome // Current Infectious Diseases Reports. 2001. Vol. 3. pp. 427–439.
15. TNF and TNFR polymorphisms in severe sepsis and septic shock: a prospective multicentre study / A.C. Gordon [et al.] // Genes Immun. 2004. Vol. 5. pp. 631–640.
16. Wilson, A.D. Genetics of tumor necrosis factor a in autoimmune, infectious and neoplastic diseases / A.D. Wilson et al. // Inflamm. 1995. Vol. 45. pp. 1–12.

Рецензенты:

Цыбиков Н.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита;

Намоконов Е.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и специализированной хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита.