

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 6, Number 324 (2017), 32 – 50

T. A. Muminov, G. A. Shopaeva

Kazakh National Medical University after S. D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: tamiminov@mail.ru

**THE STUDY OF GENETIC PREDISPOSITION TO INFECTIOUS
DISEASES (VIRAL HEPATITIS, TUBERCULOSIS)**

Abstract. The review of the literature is devoted to the actual topic of studying the genetic predisposition of a person to infectious diseases. With the development of new technologies for studying the structure of individual genes and their alleles, it became possible to clarify their significance in the emergence of infectious processes in the body. It is noted that the cause of most diseases are mutations of not single, but many genes (the so-called gene networks) that provide the corresponding metabolic processes. It is emphasized that the decoding of the constituent elements of such gene networks for various diseases, the elucidation of the role of polymorphisms of individual genes in their occurrence constitutes the basis of predictive and personified medicine.

Т. А. Муминов, Г. А. Шопеева

Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

**ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ
К ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ
(ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ, ТУБЕРКУЛЕЗ)**

Аннотация. Обзор литературы посвящен актуальной теме изучения генетической предрасположенности человека к инфекционным заболеваниям. С разработкой новых технологий для исследования структуры отдельных генов и их аллелей появилась возможность прояснения их значимости в возникновении инфекционных процессов в организме. Отмечается, что причиной большинства заболеваний являются мутации не единичных, а многих генов (т.н. генных сетей), обеспечивающих соответствующие метаболические процессы. Подчеркивается, что расшифровка составляющих элементов таких генных сетей при различных заболеваниях, выяснение роли полиморфизмов отдельных генов в их возникновении составляет основу предиктивной и персонифицированной медицины. В настоящее время методы тестирования многокомпонентных генных сетей получили широкое распространение. Обзор литературы акцентирует внимание на исследовании соответствующих генетических факторов при туберкулезе и хроническом вирусном гепатите В.

Двадцать первый век, по мнению большинства ученых мирового сообщества, по праву может считаться веком Генетики. Прямым и важнейшим следствием достижений и успехов этой науки о наследственности и изменчивости стала Программа «Геном человека» – крупномасштабный биологический проект в истории науки [1, 2].

Здоровье и предрасположенность к различным заболеваниям в значительной мере зависит от генетических особенностей человека. Одним из значимых итогов изучения генома человека является появление и быстрое развитие качественно нового этапа медицинской науки – молекулярной медицины [3, 4]. Принципиальное отличие молекулярной медицины от традиционной заключается в ее профилактической направленности. Молекулярная медицина позволяет выявить генетическую предрасположенность человека к различным болезням задолго до их возникновения [5-7]. Рынок услуг по генетическому тестированию только начинает развиваться и представляется

несомненно актуальным изучение степени информированности и востребованности соответствующих услуг среди населения и медицинских работников. Для анализа спроса на проведение тестирования по определению генетической предрасположенности к различным заболеваниям исследователями из Томска было проведено анкетирование среди врачей и потенциальных пациентов [8]. Результаты опроса показали наличие интереса с обеих сторон. Так, 78% потенциальных пациентов хотели бы определить у себя риск развития заболеваний, которых можно избежать, а большинство врачей (93%) считают целесообразным направлять пациентов на генетическое тестирование. При этом 33% сделали бы это с профилактической целью, 47% – для уточнения диагноза, 17% – для назначения адекватного лечения или коррективки его, 3% – для получения материального вознаграждения. 95% специалистов считают, что результаты генетического тестирования могут помочь им в диагностике и лечении заболеваний, а также убедить пациентов в необходимости выполнения профилактических мероприятий.

Идентификация тысяч структурных и регуляторных генов, выяснение генной природы и молекулярных механизмов многих болезней, роли генетических факторов в этиологии и патогенезе различных патологических состояний, в том числе многих инфекций, доказательство генетической уникальности каждого индивидуума составляют научную основу молекулярной медицины. Последняя, в свою очередь, положила начало новым направлениям медицинской науки, одним из которых является предиктивная (предупредительная) медицина [9, 10]. Очевидно, что молекулярная медицина и ее основные направления (предиктивная медицина, генная терапия, фармакогеномика и пр.), фундамент которых составляет геном человека, будет определять все многообразие фундаментальных и прикладных наук о человеке в обозримом будущем [11, 12].

До недавнего времени были изучены, главным образом, моногенные болезни. Однако большинство наследственных болезней связано с одновременным нарушением работы нескольких генов и определенными воздействиями внешней среды – их называют мультифакториальными. В той или иной мере наследственные особенности определяют восприимчивость или устойчивость к большинству заболеваний, в том числе и к инфекционным. Именно генотип макроорганизма во многом определяет исход всех этапов инфекционного процесса, начиная с момента распознавания внедрившегося инфекта, обеспечения завершенности всех стадий фагоцитоза до окончательной элиминации из организма хозяина [13].

Как показывают результаты сравнительного анализа, частота индивидуальной вариативности молекулярной структуры геномов разных людей составляет около 0,1%. Это означает, что такие различия (замены отдельных нуклеотидов) встречаются очень часто – примерно через каждые 400 знаков, что предполагает наличие 9 000 000 замен на каждый геном. Важно, что такие варианты нередко встречаются внутри самих генов. Их результатом могут быть замены нуклеотидов в генетическом коде, в результате которых синтезируются белки с необычными, часто сильно измененными свойствами, отличными от нормальных. Наличие таких функционально различных белков (изоферментов), гормонов и пр. создает уникальный биохимический паттерн каждого человека. Подобные замены в генах (полиморфизмы) у человека обширны. Можно говорить, по меньшей мере, о десятках тысяч полиморфных систем [14].

Эти полиморфизмы у людей далеко не всегда нейтральны. Они, а точнее продукты таких генов, как правило, работают менее эффективно и делают человека уязвимым к тому или иному заболеванию. Особенно ярко эту мысль выразил Фрэнсис Коллинз – директор Международной Программы "Геном Человека": «Никто из нас не совершенен. Все больше генетических тестов становится доступно и каждый из нас, в конечном счете, обнаруживает у себя мутацию, предрасполагающую к какой-нибудь болезни». Патогенные мутации в генах при этом не обязательно приводят к заболеванию, но риск его развития повышен. Распространенность таких болезней значительно варьирует в разных популяциях. Причины подобных вариаций можно объяснить различиями генетических и внешних факторов. В результате генетических процессов (отбор, дрейф генов, миграция) в популяциях человека гены предрасположенности (то есть гены, полиморфизмы (мутации) которых совместимы с жизнью, но при определенных неблагоприятных воздействиях внешних факторов (лекарства, диета, загрязнения воды, воздуха и пр.) или продуктов других генов могут быть причиной различных мультифакториальных заболеваний) могут накапливаться или элиминироваться. Даже при равных условиях среды это может привести к разной заболеваемости.

В то же время роль генетических факторов во многом зависит от условий среды и образа жизни человека [14]. Так, есть данные о генетической предрасположенности к алкоголизму и наркомании [15-17].

Существенно подчеркнуть, что причиной большинства заболеваний являются мутации не отдельных, а многих разных генов (т.н. генных сетей), обеспечивающих соответствующие метаболические процессы [18]. В последнее время именно расшифровка составляющих элементов таких генных сетей при различных заболеваниях, выяснение роли полиморфизмов отдельных генов в их возникновении составляет основу предиктивной медицины. В настоящее время методы тестирования многокомпонентных генных сетей разработаны для более 25 мультифакториальных заболеваний [19]. Это позволяет проводить раннюю (и даже пренатальную) диагностику таких заболеваний [20].

Методология использования явления генетического полиморфизма для конкретизации генетических факторов предрасположенности к распространенным болезням состоит в сравнении частоты тех или иных полиморфных белков при данной болезни и в контрольной группе здоровых индивидов.

Эффективность лечения различными препаратами также связана с состоянием генов. Обнаружилось, что разные аллели одного гена могут обуславливать разные реакции людей на лекарственные препараты. Фармацевтические компании планируют использовать эти данные для производства лекарств, предназначенных разным группам пациентов. Это поможет избежать побочных эффектов терапии, снизить миллионные затраты.

Предметом изучения новой отрасли медицины – фармакогенетики – является выяснение генетически обусловленных особенностей индивидуальной реакции организма на действие различных фармпрепаратов. Это способствует появлению совершенно новых подходов к созданию лекарственных средств, основанных на открытии новых генов и изучении их белковых продуктов, что позволит перейти от неэффективного метода «проб и ошибок» к целенаправленному синтезу лекарственных веществ. Преимущества персонализированной медицины для пациентов можно суммировать следующим образом: эффективные и специфические терапевтические воздействия; сниженный риск нежелательных эффектов; отсутствие потерь времени из-за ошибок вследствие применения неэффективных лекарств; низкая стоимость лечения; развитие профилактической медицины [21-23]. Реализация персонализированной медицины будет возможной в обстановке, когда молекулярная классификация болезней на основе геномного анализа дополнит классификацию, основанную на симптомах.

Наследственная подверженность к инфекционным агентам связана с двумя факторами: относительно редкие генетические дефекты, приводящие к иммунодефицитам, а также (более распространенный вариант) сочетание у индивида «нормальных» аллелей генов, по отдельности имеющих слабый эффект, но совокупность которых приводит к формированию особенностей иммунитета, предрасполагающих к развитию инфекционного заболевания [24]. Согласно данным ряда исследователей, в развитии большинства инфекционных заболеваний существенную роль играют гены, кодирующие факторы иммунной системы: цитокины, их рецепторы, транспортеры антигенов, молекулы антигенного распознавания и т.д. Это вполне объяснимо, учитывая, что, по видимому, иммунная система во многом сформировалась как система защиты против инфекционных агентов [25].

С точки зрения фундаментальной генетики инфекционные болезни представляют огромный интерес, прежде всего, потому, что для них всегда известен внешний фактор (этиологический агент), детерминирующий развитие фенотипа на фоне определенного генотипа. Вследствие этого инфекционные заболевания являются удобной моделью для изучения гено-фенотипических взаимодействий в детерминации сложных мультифакторных признаков у человека. Это направление исследований (корреляция генотипа с фенотипом *in vivo*) известный американский генетик Neil Risch назвал в числе приоритетных областей генетики мультифакториальных заболеваний и генетики человека в целом, которые будут наиболее активно разрабатываться в ближайшем будущем [26].

Несомненно, общетеоретический аспект в изучении генетических основ подверженности к распространенным инфекционным заболеваниям тесно пересекается с практическим, медицинским.

Во-первых, эти исследования способствуют лучшему пониманию патогенеза инфекционных болезней, что в свою очередь открывает новые перспективы в поиске высокоэффективных лекарственных препаратов для их лечения, действие которых направлено на ключевые звенья инфекционного процесса. Во-вторых, определение «структуры» наследственной подверженности к инфекционным заболеваниям (генетический полиморфизм, генотипический и аллельный набор у отдельного индивида) может стать основой предиктивного молекулярного тестирования индивидуальной предрасположенности к отдельным инфекциям.

Хронические вирусные гепатиты и туберкулез относятся к группе мультифакториальных социально-значимых инфекционных заболеваний.

Генетические факторы в патогенезе вирусных гепатитов. Данные литературы свидетельствуют о том, что подверженность к вирусным гепатитам у человека генетически детерминирована. Важную роль в этом играют гены иммунного ответа и воспаления.

В патогенезе поражения органов при HBV-инфекции определяющим фактором является взаимодействие организма хозяина и вируса, которое предопределяет различные клинические исходы этой инфекции: от бессимптомной саморазрешающейся до хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Это взаимодействие обуславливает тот или иной ответ на инфекцию: возможность его персистенции, репликации; продукция антигенов и характер иммунного ответа.

Установлено, что в патогенезе HBV-индуцированного поражения печени более важное значение имеют не факторы вируса, а генетическая основа хозяина, которая, как предполагается, составляет не менее 50% в детерминировании персистенции HBV-инфекции [27]. Высказывается предположение, что персистирующая HBV-инфекция сочетается с аллелями, которые кодируют молекулы HLAII с низкими способностями презентации пептидов. Один и тот же геном вируса у разных хозяев может сочетаться с различным исходом. Так, например, HBeAg-отрицательный мутант обнаруживается как у больных фульминантным гепатитом [28], так и при хроническом гепатите В [29].

Ассоциация HLADRB1*1302 и элиминация HBV при остром гепатите В (ОГ-В) показаны в популяциях Гамбии и Европы. Установлено сочетание DR2 и DR7 с персистирующей HBV-инфекцией. В исследованиях Е.А. Попова с соавт. (2005) отмечена выраженная ассоциация хронизации HBV-инфекции со специфичностями HLA-B18 и HLA-B35 в этнических группах русских и казахов, проживающих на территории Астраханской области [30].

Ряд исследователей отмечает, что проявления активности ХВГ типа В ассоциированы с генотипом носителя. По мнению ряда авторов, наличие в фенотипе пациента антигенов HLA-88, B18, B35 и B40 является прогностически значимым фактором риска развития хронического гепатита с высокой степенью активности, напротив, антигены HLA-B7 и B17 позволяют прогнозировать малую вероятность развития гепатита с ярко выраженным воспалительным компонентом [31, 32].

Научный интерес ряда исследователей был сконцентрирован на изучении роли полиморфизма MHC класса II при HBV-инфекции. Thio C.L. и др. (1999) установили достоверную ассоциацию гаплотипов DQA1*0501-DQB1*0301- DQB1*1102 с персистенцией HBV [33]. Исследование, проведенное в китайской популяции, показало тесную связь аллелей HLA-DRB1*0301, HLA-DQA1*0501 и HLA-DQB1*0301 с чувствительностью к хроническому гепатиту В, и аллелей HLA-DRB1*1101/1104 и HLA-DQA1*0301 с резистентностью к этой инфекции [34]. Результаты, полученные при изучении аллеля HLA-DR13, доказывают более редкую частоту его у больных хроническим гепатитом В по сравнению со здоровыми индивидуумами или лицами с саморазрешающейся HBV-инфекцией [35]. Генетические исследования в индийской популяции предполагают отрицательную ассоциацию аллеля DRB1*13XX с персистенцией HBV и возможную роль аллелей DRB1*11XX и DRB1*15XX в развитии хронического гепатита при персистенции HBV [36].

Как уже отмечалось, механизм развития ХГС во многом остается неясным [37]. Кроме прямого цитопатического эффекта HCV большое значение имеют механизмы, определяющиеся состоянием внутренней среды («факторы хозяина»). Существование обоих патогенетических факторов однозначно признается всеми исследователями, однако разные авторы придерживаются разных

точек зрения на удельный вес и преобладание каждого из них в общей картине HCV-инфекции [38-40]. К «факторам хозяина», могущим оказать влияние на характер течения HCV-инфекции, относят как степень иммунного ответа на вирусные белки, так и профиль HLA-антигенов. Наличие HLA-DR5, по данным некоторых авторов, играет протективную роль при HCV-инфекции и сопутствует более мягкому, бессимптомному течению заболевания с минимальными изменениями в ткани печени [41].

Результаты исследований, проведенных в разных популяциях, неоднородны. Считается, что в некоторых этнических группах (в Японии, Италии, Испании) ХГС протекает тяжелее, с большей частотой развития гепатоцеллюлярной карциномы, чем в Америке и на севере Европы. Вероятно значение генетических факторов, на что указывают результаты ряда исследований распределения HLA генов у больных с различным течением ХГС [42, 43].

По одним данным аллели HLADRB 1*0301 и DQB 1*0201 ассоциированы с персистирующей HCV-инфекцией, а аллели DRB 1*0701 и DQA*0201 с хорошим прогнозом и излечением [44]. По другим данным аллель HLADRB1*01 ассоциирован со спонтанным излечением от HCV-инфекции, а присутствие HLADRB 1*0701 в отсутствие DQB 1*0501 связано с хронической персистенцией генотипа 1bHCV [45]. Отсутствие аллеля DQB1*0301 связывают с низкой вероятностью самоизлечения, в то время как гаплотип DRB1*0701- DQA1*0201- DQB1*02 – с хронизацией инфекции [46].

Исследования генетической компоненты хронических вирусных гепатитов наиболее интенсивно стали проводиться в последнее время. Ведется активный поиск генов-кандидатов предрасположенности к вирусным гепатитам. В настоящее время изучена ассоциация полиморфизма около 20 генов-кандидатов с вирусными гепатитами В и С, особенностями течения этих заболеваний и их осложнениями (таблица 1) [47]. Среди них гены цитокинов (*TNFA*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TGFB*, *IFNA*, *IFNG*, *CCR5*, *RANTES*), противоинфекционного иммунитета (*NRAMP1*, *MBL*), ренин-ангиотензиновой системы (*AT*) и другие [47-62].

Полиморфизм генов цитокинов, в частности в промоторном регионе, может быть одним из механизмов, участвующих в формировании индивидуальной вариабельности уровня продукции белка. При патологии этот феномен имеет важное значение, так как цитокины являются ключевым фактором формирования эффективного иммунного ответа. Так, установлено, что генотип -607CC/-137CC промотора гена *IL-18* достоверно чаще встречается у больных хроническим гепатитом В и ассоциирован с пониженным уровнем как спонтанной, так и стимулированной продукции IL-18 [63].

В исследованиях И.А. Гончаровой с соавт. (2005) установлена связь полиморфизма Ile50Val гена *IL4RA* с вариантами осложнения вирусного гепатита – фиброза печени. При этом отмечено статистически значимое накопление гетерозигот 50Ile/Val по мере увеличения тяжести фиброза от 7,1% в группе с отсутствием фиброза до 47,6% в группе с начальной стадией фиброза и 56% у больных с умеренной и тяжелой стадией фиброза ($P = 0,035$ и $P = 0,004$ соответственно) [64]. Причем эта ассоциация не зависела от этиологии вирусного гепатита (В или С), генотипических особенностей вирусов и длительности заболевания. Данное исследование позволяет предположить, что носители гетерозиготного генотипа Ile/Val по маркеру гена *IL4RA* имеют повышенный риск развития фиброза печени в исходе вирусного гепатита. Связь полиморфных вариантов Ile50Val гена *IL4RA* со стадией фиброза печени при ХВГ была выявлена также Э.И. Белобородовой с соавт. (2007) [65].

Одним из «кандидатных» рассматривают ген *TNFA*, продукт которого относится к классу цитокинов, играющих значимую роль в развитии воспалительных реакций, подготавливающих почву для активного формирования соединительной ткани и способствующих индукции некроза и апоптоза гепатоцитов. Получены данные о функциональной значимости различных полиморфных вариантов гена *TNFA* в формировании предрасположенности к вирусным гепатитам В и С в популяциях европеоидного (-308G/A) и монголоидного (-863C/A) происхождения [66-68].

В исследованиях разных авторов получены неоднозначные результаты о влиянии полиморфных вариантов гена *TNFA* на гистологическую тяжесть хронических вирусных гепатитов. С одной стороны, имеются данные об отсутствии ассоциаций между полиморфными вариантами гена *TNFA* (-308, -238) и стадией заболевания [52], с другой – предполагают наличие влияния этих поли-

Гены, для которых показана связь с вирусными гепатитами В (ВГ- В) и С (ВГ-С) и ассоциированными клиническими фенотипами [47]

Ген(белковый продукт)	Патология или фенотип	Ссылка
<i>TNFA</i> (ФНО-а)	ВГ-В, ВГ-С	Powell et al., 2000 [268]; Wang, 2003 [269]
<i>TNFB</i> (ФНО-Р)	ВГ-С	Goyal et al., 2004 [270]
<i>IL1B</i> (ИЛ-Р)	ВГ-С	Bahr et al., 2003 [271]
<i>IL1RA</i> (рецепторный антагонист ИЛ-1)	Прогрессия до цирроза ВГ-С	Bahr et al., 2003 [271]
<i>IL6</i> (ИЛ-6)	ВГ-С, персистенция вируса, тяжесть течения	Barret, 2003 [272]
<i>IL10</i> (ИЛ-10)	ВГ-С, ответ на терапию, исход заболевания	Vidigal et al., 2002 [273]; Lio et al., 2003 [274]; Knapp et al., 2003 [275]; Wang et al., 2003 [269]
<i>MBL</i> (маннозасвязывающий лектин)	ВГ-В, персистенция вируса	Wang et al., 2003[269]
<i>MPO</i> (миелопероксидаза)	ВГ-С, фиброз печени	Reynolds et al., 2002 [276]
<i>MXA</i> (ген устойчивости к миксовирусам)	Ответ на терапию при ВГ-В; исход ВГ-С	Knapp et al., 2003 [275]
<i>OAS1</i> (2,5- олигоаденилатсинтетаза)	Исход ВГ-С	Knapp et al., 2003 [275]
<i>PKR</i> (РНК-зависимая протеинкиназа)	Исход ВГ-С	Knapp et al., 2003 [275]
<i>APOE</i> (аполипотроин Е)	Исход ВГ-С	Toniutto et al., 2004 [277]
<i>NRAMP1</i> (катионный транспортер)	ВГ-С, прогрессия фиброза печени	Romero-Gomez et al., 2004 [278]
<i>RANTES</i> (хемокин)	Воспаление печени при ВГ	Promrat et al., 2003 [279]
<i>CCR5</i> (хемокиновый рецептор 5)	ВГ-С, ответ на терапию	Promrat et al., 2003 [279]
<i>TGF1B</i> (трансформирующий фактор роста -1Р)	ВГ-С, персистенция вируса, тяжесть фиброза печени	Tambur et al., 2001 [280]
<i>INFG</i> (ИФН-γ)	ВГ-В, ВГ-С	Tambur et al., 2001 [280]
<i>INFA</i> (ИФН-α) 9p22	ВГ-В, ответ на терапию	King et al., 2002 [281]
<i>AT</i> (ангиотензиноген)	ВГ-С, тяжесть фиброза печени	Powell et al., 2000 [268]
<i>HFE</i> (протеин наследственного гемохроматоза)	ВГ-С, тяжесть фиброза печени	Martinelli et al., 1999 [282]

морфизмов на риск развития цирроза у больных ХВГС [69]. Для европеоидов показано значимое уменьшение частоты аллеля «А» в группе больных с билиарным циррозом печени по сравнению со здоровыми донорами [70]. В другом исследовании также показано, что аллель «А» гена *TNFA* (G- 308A), ассоциированный со слабым фиброзом, обуславливает благоприятное течение хронического вирусного гепатита [71].

Показан вклад полиморфизмов -592A/C, -1082G/A, -819T/C гена *IL-10* в предрасположенность к гепатиту С, ответ на терапию и исход заболевания в европеоидных и монголоидных популяциях [53, 54, 60, 72]. Доказана значимость генов *IL4* (C-590T) и *NRAMP1* (D543N) в предрасположенности к хроническому вирусному гепатиту. Кроме того, показана связь гена *TNFA* (полиморфизм G-308A) с уровнем ФНО-а, гена *IL12B* (полиморфизм A1188C) - с уровнем IL4 [65, с. 50].

Таким образом, в последние годы все большую актуальность приобретает изучение генетических основ предрасположенности к вирусным гепатитам, определение индивидуальных особенностей течения и прогнозирование исхода заболевания. Накопленная информация, по всей вероятности, обеспечит определение прогностических маркеров для этих инфекций; кроме того, позволит обосновать новые методы диагностики и терапевтические стратегии [73].

Исследования генетической предрасположенности к туберкулезу легких. Гены макрофагальных белков и цитокинов и их роль в патогенезе туберкулеза. Туберкулез, по-прежнему, остается острой проблемой современности. Треть мировой популяции инфицирована бациллой Коха, ежегодно от туберкулеза умирают около 3 миллионов человек. Потери от него исчисляются примерно 46 млн. человеко- лет и касаются лиц наиболее трудоспособного возраста [74].

Исход встречи микобактерий и макроорганизма определяется генетическими факторами устойчивости последнего, состоянием иммунной системы, массивностью инфицирования и вирулентностью инфекта. Для микобактериальной инфекции характерна высокая степень инфицирования людей с длительным субклиническим состоянием персистирования. В мире треть населения (~1,7 млрд) инфицировано микобактериями туберкулеза, но заболевают только 10% из них [75, 76]. Этот факт свидетельствует о наличии мощных механизмов резистентности человека к туберкулезной инфекции. Полагают, что сложность антигенной структуры (определено свыше 100 антигенных компонентов), изменение ее состава на протяжении жизненного цикла позволяют микобактериям эффективно приспосабливаться к сосуществованию с клетками иммунной системы организма-хозяина, к длительному пребыванию в организме со сменой фаз вне- и внутриклеточного паразитирования. Микобактерии не только приспосабливаются к сосуществованию с клетками системы защиты, но и отрицательно воздействуют на них. Располагаясь внутриклеточно, микобактерии туберкулеза способны заблокировать бактерицидные механизмы клеточных элементов: подавляют слияние фагосомы с лизосомами, их поверхностные гликолипиды (микозиды) сглаживают респираторный взрыв и инактивируют кислородные радикалы, аммоний зашелачивает среду, снижая активность лизосомальных ферментов, а сульфатиды нейтрализуют мембранотропные катионные белки. Установлено ослабление чувствительности инфицированных микобактериями макрофагов к активирующим сигналам Т-лимфоцитов, снижение адгезивных и антигенпредставляющих функций, реакции на цитотоксические Т-лимфоциты. Выявлена способность микобактерий редуцировать экспрессию антигенов I и II классов HLA-системы, снижать адгезивные и пролиферативные свойства клеточных элементов [77, 78].

Причины предрасположенности некоторых людей к развитию туберкулеза до сих пор не установлены [79]. В организме человека присутствует ряд генетически обусловленных факторов, которые принимают участие в гомеостазе, оказывая влияние на восприимчивость к болезням, в том числе и к туберкулезу [80, 81]. Работы многих исследований дают основание утверждать, что туберкулез является заболеванием с многофакторной предрасположенностью, т.е. является результатом действия многих генетических факторов в сочетании с воздействиями среды и случайными причинами.

Туберкулез как мультифакториальная патология характеризуется этногеографической неоднородностью. Показано, что риск заболеваемости туберкулезом легких у представителей разных этнических групп ассоциируется с различными антигенами системы главного комплекса гистосовместимости или полиморфизмом генов-кандидатов подверженности (предрасположенности) к туберкулезу [82, 83]. Изучение генетической компоненты предрасположенности или резистентности к туберкулезу позволяет определить факторы риска заболевания и учитывать их при выборе соответствующих режимов терапии.

Понимание важной роли генетических факторов в развитии туберкулеза пришло в первую очередь из эпидемиологических и близнецовых исследований.

Еще до открытия Робертом Кохом возбудителя туберкулеза было отмечено, что это заболевание часто развивается у многих членов одной семьи, что дало возможность считать его наследственным заболеванием. Более ста лет назад было показано наличие расовых различий в чувствительности к туберкулезу. Наиболее удивительные данные были описаны на индейской резервации в Saskatchewan в 1890 году. Когда популяция впервые столкнулась с туберкулезом, ежегодная смертность от него достигала 10% от общей численности популяции. Через сорок лет примерно половина индейских семей была элиминирована и смертность от туберкулеза упала до 0,2% в год, что, вероятно, было связано с сильным селективным давлением против туберкулез-чувствительных генов [84]. Подтверждением того, что чувствительность к туберкулезу определяется и генетическими факторами, может служить следующий исторический пример. В 1926 году в г.Любеке (Германия) 251 ребенка случайно иммунизировали вирулентным штаммом *M.tuberculosis*. 77 из них умерли, у 127 развилось рентгенологически выявляемое заболевание, а у 47 вообще не было отмечено никаких признаков болезни. В данном случае дети примерно одного возраста, проживающие в одном месте и одинаково питающиеся получили одинаковую дозу вакцины [85]. Но, возможно, наиболее убедительными доказательствами важности генетических факторов в определении чувствительности к туберкулезу были получены в исследовании на близнецах. При

этом был отмечен более высокий уровень конкордантности (в 2 раза) по клиническому туберкулезу у монозиготных пар по сравнению с дизиготными [86].

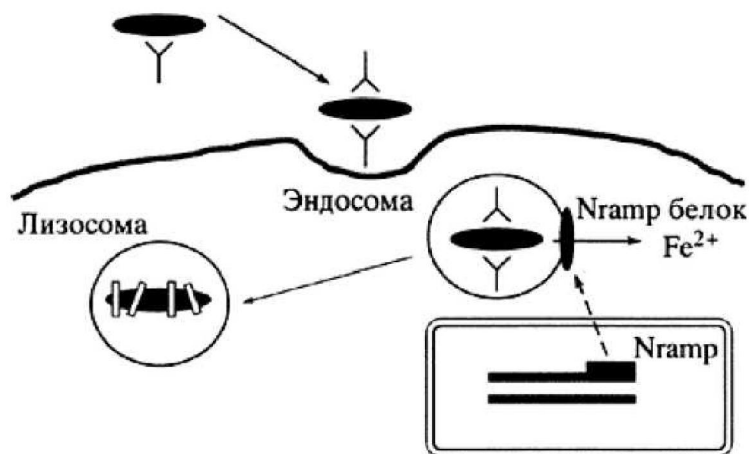
В целом, у человека известно более 100 генов, участвующих в инфекционном процессе при туберкулезе.

По современным представлениям, важную роль в регуляции иммунного ответа играют гены главного комплекса гистосовместимости человека (HLA). Имеются многочисленные работы, в которых обнаружена положительная ассоциация антигенов HLA с заболеванием туберкулезом [82, 87, 88]. К. М. Яворский [89] обнаружил статистически достоверное повышение частоты встречаемости антигенов HLA-B14 и HLA-DR2 у детей, больных деструктивным туберкулезом легких по сравнению со здоровыми. Г. А. Матрашкин [90], изучая распределение специфичности HLA у детей тувинской национальности, больных туберкулезом, установил, что при распространенном туберкулезе легких частота антигенов HLA-B14 и DR2 была достоверно выше, чем при ограниченном процессе. Для фтизиатрии представляют интерес гены класса II комплекса HLA, а именно аллели наиболее полиморфного гена HLA-DR-B1* [91, 92]. Установлено, что 01, 07 и 13-й аллели гена HLA-DR-B1* определяют резистентность к туберкулезу органов дыхания, а при заболевании способствуют более благоприятному течению туберкулезной инфекции. Выявлена предрасполагающая роль 12-й и 16-й специфичностей гена HLA-DR-B1* в развитии туберкулеза, которая позволяет прогнозировать склонность к тяжелому, прогрессирующему течению заболевания и диктует необходимость индивидуального подхода к выбору режима терапии [93].

Среди генов-кандидатов туберкулеза представляет интерес ген *NRAMP1*, впервые открытый и исследованный в 1993 году при анализе чувствительных и устойчивых к микобактериальной инфекции линий мышей. Лocus этого гена получил у животных три альтернативных названия: *Bcg*, *Itu* или *Lsh* (было показано, что восприимчивость к инфекции, вызванной *M.tuberculosis*, а также двумя немикобактериальными видами – *Salmonellatyphimurium* и *Leishmaniadonovani* контролируется одним геном), а сам ген обозначен *Nramp1* (Natural resistance associated macrophageprotein 1) [94, 95]. В 1994 г. на хромосоме 2q35 у человека был клонирован гомологичный ген *NRAMP1*, названный впоследствии *SLC11A1* [96]. Кодированный им белок принадлежит к семейству транспортеров катионов металлов, в частности, обеспечивает транспорт железа в цитоплазму (рисунок 1) [97].

Он экспрессируется на мембранах фаголизосом, регулирует ионный гомеостаз, тем самым определяя выживаемость микобактерий внутри макрофагов [98]. Одной из ключевых стадий патогенеза туберкулезной инфекции является персистенция возбудителя в макрофагах, которые фагоцитируют микроб в очагах воспаления, но теряют способность элиминировать его в лизосомах. В результате возбудитель сохраняется в эндосомах, что, в конце концов, приводит к его массивному размножению и гибели клеток. Исследования генома бактерии показывают

M* tuberculosis



Контроль внутриклеточной персистенции *H.tuberculosis*

зависимость ее жизнеспособности от содержания двухвалентных ионов, преимущественно Fe^{2+} . Испытывающие дефицит железа микроорганизмы не способны к внутриклеточной персистенции и быстро погибают. Некоторые варианты гена *SLC11A1* достоверно связаны с высокой чувствительностью к туберкулезу, другие с относительной устойчивостью. Интересно, что у микобактерий существует гомологичный ген, *Mtamp1*, продукт которого противодействует *SLC11A1* (*NRAMP1*), выкачивая ионы металлов из фаголизосом [99]. Есть гипотеза, что вероятность микобактерии выжить в макрофаге обусловлена балансом ионов, определяемым совместной работой белков *SLC11A1* (*NRAMP1*) и *Mtamp1*.

Ген *SLC11A1* (*NRAMP1*) высоко изменчив, найдено около десятка его однонуклеотидных полиморфизмов (SNP – singlenucleotidepolymorphisms), активно изучаемых в разных популяциях на предмет ассоциаций с туберкулезом [100, 101, 1022]. Результаты этих исследований противоречивы. Так, показана ассоциация SNP гена *SLC11A1* (*NRAMP1*) с туберкулезом в Гвинее-Конакри, Корее, Японии, Тайвани и других странах [103, 104, 105, 106] и отсутствие таковой в Дании, Марокко, Мексике, Таиланде, Индонезии [107, 108, 109, 110, 111]. Японские исследователи предположили, что вариации в локусах D543N и 3'UTR гена *SLC11A1* ассоциированы с развитием мультирезистентного, а также кавернозного туберкулеза [112, 113].

Большое исследование, проведенное в Гамбии (Восточная Африка) [114], показало достоверную связь 2 аллелей гена *SLC11A1* (*NRAMP1*) с предрасположенностью к развитию туберкулеза. Группа больных туберкулезом легких составляла 408 человек, средний возраст 34,7±13,2; 64,4% выборки составляли мужчины. Больные с ВИЧ инфекцией исключались из выборки. Контрольная группа составляла 414 человек. Средний возраст 30,3±7,5; все являлись донорами крови, не состояли в родстве; 100% мужчин. Все люди, вошедшие в описанные выше две группы, являлись представителями семи близких этнических групп Восточной Африки. Представители других рас не анализировались. Была показана особенно высокая корреляция для SNP в 4-ом интроне гена и делеционно-инсерционного полиморфизма в 3'UTR регионе. Гетерозиготы по обоим этим вариантам связаны с самым высоким риском развития туберкулеза по сравнению с другими генотипами *SLC11A1* (*NRAMP1*) гена. Это, скорее всего, говорит о том, что *SLC11A1* (*NRAMP1*) вносит свой вклад в определение предрасположенности к развитию туберкулеза, хотя возможно, что описанная связь обеспечивается сцепленным наследованием между вариантами гена *SLC11A1* (*NRAMP1*) и другим близлежащим геном, определяющим чувствительность к туберкулезу.

Наиболее вероятно, что ген *SLC11A1*(*NRAMP1*) определяет неспецифическую устойчивость к туберкулезу в период непосредственно после первичного инфицирования, поскольку соответствующий белок функционирует в макрофагах. Неясно, однако, как влияет указанный ген на формирование бессимптомной персистенции возбудителя в организме человека и на реактивацию инфекции под влиянием факторов окружающей среды. Очевидно, ген *SLC11A1* (*NRAMP1*) не является единственным, контролирующим устойчивость человека к туберкулезу, возможна также роль рецептора к витамину D.

В последнее время в связи с туберкулезом активно исследуют гены *VDR* и *MBL*, кодирующие соответственно рецептор к витамину D и маннозосвязывающий лектин. Продукты обоих генов включены в патогенез микобактериальных заболеваний и для их полиморфизмов в ряде популяций показана ассоциация с туберкулезом [115, 116]. Согласованность результатов исследования этих генов довольно велика и, по-видимому, можно говорить о том, что они действительно являются генами подверженности к туберкулезу. О влиянии полиморфизма гена *VDR* на результаты лечения туберкулеза легких сообщают исследователи из Перу [117].

Более известна роль витамина D в регуляции кальциевого обмена, но он также является важным иммунорегуляторным гормоном. *In vitro* показано, что метаболиты витамина D увеличивают способность моноцитов ограничивать рост внутриклеточной *M.tuberculosis*. Альвеолярные макрофаги пациентов с туберкулезом легких продуцируют активную форму витамина D - $1,25\text{D}_3$, которая, вероятно, вовлечена в иммунный ответ на *M.tuberculosis in vivo*.

Исследование, проведенное на выборке из азиатской популяции Гуарати в США, также показало, что нехватка сывороточного витамина D может приводить к увеличению риска развития туберкулеза. Исследуемая популяция характеризовалась большой частотой заболеваемости

туберкулезом. Изучался сывороточный уровень 1,25D₃ у 103 пациентов с туберкулезом легких и 42 здоровых людей, контактировавших с больными активной формой туберкулеза. Нехватка 1,25D₃ связана с активной формой заболевания туберкулезом ($P = 0,008$). Отсутствие 1,25D₃ (<7 nmol/L) связано с еще большим риском развития туберкулеза ($P = 0,009$) [118].

Ряд исследований посвящен изучению полиморфизмов генов иммунной системы, ассоциированных с предрасположенностью к туберкулезу. Показано наличие двух биаллельных полиморфизмов внутри гена *IL1B*: в -511 и +3953 положении гена. В гене *IL1RA* существует тандемный повтор в 86 п.н. (пар нуклеотидов), известно пять аллелей данного повтора (2-6 копий). Показано, что 2-ой аллель связан с повышением уровня продукции *IL1RA* в 1,9 раза в ответ на стимуляцию макрофагов *M.tuberculosis* in vitro [119]. Другие авторы отмечают, что носители гетерозиготы по аллелю 2 гена *IL1RA* встречаются реже среди больных туберкулезом по сравнению с контрольной группой ($P = 0,03$) [120]. Не обнаружено четкой взаимосвязи продукции IL-1P с 2-мя полиморфизмами в его гене, хотя показано незначительное увеличение экспрессии mRNA гена *IL1B* у людей с +3953A1+ генотипом ($P = 0,04$). В исследовании, проведенном на 114 контрольных образцах и 89 образцах больных туберкулезом легких, не показано достоверных различий между частотами различных аллелей генов *IL1RA* и *IL1B* между этими двумя группами. Тем не менее генотип *IL1RA* A2-/ *IL1B* (+3953)A1+ гораздо чаще встречается среди больных туберкулезным плевритом (92%) в сравнении с контрольной группой (57%) или пациентами с другими формами заболевания (56%) [119, с. 1871]. В исследованиях М.М. Имангуловой с соавт. [121] изучено распределение генотипов и аллелей полиморфных генов семейства *IL1* (*IL1B* и *IL1RA*) у 158 пациентов с инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) и 180 здоровых индивидов Башкортостана. Анализ VNTR-полиморфизма гена *IL1RA* выявил достоверные различия в распределении частот генотипов и аллелей между больными ИТЛ и контрольной группой ($p < 0,0001$). При анализе +3953C/T гена *IL1B* различий между исследуемыми группами не обнаружено ($\chi^2 = 1,28$, $p = 0,564$). Распределение частот генотипов -511C/T гена *IL1B* показало, что частота генотипа ГЫШ*А2А2 у больных ИТЛ повышена почти в 2 раза (33,96 %) по сравнению с контролем (17,92%) ($p = 0,0002$; OR = 2,76; 95%CI 1,48-5,20). Проанализированы комбинации генотипов генов *IL1B* и *IL1RA*. Среди больных достоверно чаще встречались носители гаплогрупп А, В и D (OR = 4,17, 95 %CI 1,13-18,17; OR = 12,89, 95%CI 0,99-6932,3; OR = 16,29, 95%CI 2,28-333,0), которые можно рассматривать как факторы повышенного риска развития ИТЛ.

Интересно отметить положительный результат анализа ассоциаций SNP генов *IL12RB1* и *IL12B* с туберкулезом в Японии и Китае [122, 123]. Для этих генов известно большое число мутаций, приводящих к моногенным формам нетипичной микобактериальной инфекции. То есть одни и те же гены оказываются включены в формирование менделирующих и полигенных форм микобактериальных заболеваний. В то же время другие исследователи предполагают, что *IL-12B* 3'-UTR не оказывает или оказывает очень незначительное действие на восприимчивость человека к туберкулезу [124]. Группа ученых из Индонезии считает, что гетерозиготность промотора гена *IL-12B* ассоциирована с протекторной функцией при туберкулезной инфекции у BCG-вакцинированных лиц ($P = 0,03$; OR = 0,6) [125].

В настоящее время показано, что полиморфные варианты генов цитокинов и других факторов регуляции иммунного ответа организма, расположенные в их регуляторных областях, зачастую влияют на уровень продукции белка и, таким образом, могут определять генетическую предрасположенность к развитию заболевания. Так, у разных людей способность моноцитов к продукции TNF α различается более чем в 10 раз.

Фактор некроза опухоли α (TNF α) – мощный паракринный и эндокринный медиатор воспаления, основными продуцентами которого являются мононуклеарные фагоциты, эндотелиальные клетки, антигенстимулированные Т-клетки. Биологические свойства TNF α чрезвычайно разнообразны и включают стимуляцию продукции основных провоспалительных цитокинов, Т-клеточной активации, антителообразования В-клетками, регуляцию клеточных функций эндотелия, что обуславливает его ключевую роль в патогенезе инфекционных и аутоиммунных заболеваний [126]. Ген *TNFA*, белковым продуктом которого является данный цитокин, входит в состав суперсемейства TNFSF и картируется на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3) в регионе HLAIII класса.

Другие гены-кандидаты микобактериальных заболеваний {XP2X7, IFNG, IL10, IL6, TNFB1, TLR2, TLR4, VDR и др. [127-133]} активно изучаются, в том числе в различных этнических группах. В последнее время интерес к исследованиям по определению роли генетического фактора в развитии туберкулезной инфекции растет.

Очевидно, что изучение генов предрасположенности к развитию туберкулеза представляется актуальным. Решение таких вопросов, как какие гены и с какой силой оказывают влияние на развитие и особенности инфекции, может дополнить наши представления о патогенезе, привести к более точным критериям ранней диагностики и конкретным стратегиям терапии.

Тестирование генетических полиморфизмов у человека особенно важно для суждения о генетической структуре населения целого государства, что значимо для планирования наиболее эффективной системы профилактики частых мультифакториальных болезней, к которым относятся хронические вирусные гепатиты В и С, а также туберкулез легких.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Collins F.S., Patrions A., Jordan E. et al. New goals for the US Human Genome Project: 1998-2003 // Science. – 1998. – Vol. 282. – P.682-689.
- [2] Киселев Л.Л. Геном человека и биология XXI века // Вестн. РАН. – 2000. – Т. 70, № 5. – С. 412-424.
- [3] Баранов В.С. Молекулярная медицина: молекулярная диагностика, превентивная медицина и генная терапия // Мол. Биология. – 2000б. – Т. 34, № 4. – С. 684-695.
- [4] Бочков Н.П. Генетика человека и клиническая медицина // Вестн. РАМН. – 2001а. – Т. 10. – С. 5-8.
- [5] Баранов В.С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины // Вестн. РАМН. – 2000а. – № 10. – С. 27-37.
- [6] Баранов В.С., Айламазян Э.К. Новые молекулярно-генетические подходы в профилактике, диагностике и лечении наследственных и мультифакториальных заболеваний // Мед. акад. журнал. – 2001. – Т. 1, № 3. – С. 33-34.
- [7] Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. – Новосибирск: Наука, 1997. – 223 с.
- [8] Погребенкова В.В. Анализ спроса на услуги генетического тестирования среди врачей и населения г. Томска // Науки о человеке: Материалы VIII конгресса молодых ученых и специалистов. – Томск, 2007. – С. 139-140.
- [9] Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 271 с.
- [10] Collins F.S., McKusick V.A. Implications of the Human Genome Project for medical science // JAMA. – 2001. – Vol. 285, N 5. – P. 540-544.
- [11] Collins F.S. Shattuck Lecture. Medical and Societal Consequences of the Human Genome Project // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, N 3. – P. 28-37.
- [12] Зеленин А.В. Генная терапия на границе третьего тысячелетия // Вестн. РАН. – 2001. – Т. 71, № 5. – С. 387-404.
- [13] Frodsham A.J., Hill A.V.S. Genetics of infectious disease // Hum. Mol. Genet. – 2004. – Vol. 13, Rev. Issue 2. – R187-R194.
- [14] Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: Гэотар-Мед, 2002. – 448 с.
- [15] Галеева А.Р., Юрьев Е.Б., Валинурова И.Р., Хуснутдинова Э.К. Изучение полиморфизма гена D2-рецептора дофамина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом // Ж. неврол. и психиатр. им. Корсакова. – 2000. – Т. 100, № 7. – С. 37-40.
- [16] Li T., Chen C.-K., Hu X. et al. Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse // Am. J. Med. Genet. – 2004. – Vol. 129B, N 1. – P. 120-124.
- [17] Фасхутдинова Г.Г., Гайсина Д.А., Носкова Т.Г. и др. Анализ полиморфизма генов дофаминергической системы у больных опиоидной наркоманией // Мед. генетика. – 2007. – Т. 6, № 8. – С. 37-41.
- [18] Колчанов Н.А., Ананько Е.А., Колпаков Ф.А. и др. Генные сети // Молек. биология. – 2000. – Т. 34, № 4. – С. 533-544.
- [19] Баранов В.С., Хавинсон В.Х. Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001. – 48 с.
- [20] Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Иващенко Т.Э. и др. Лабораторные методы в пренатальной диагностике // В кн.: «Основы пренатальной диагностики» / Под ред. Юдиной Е.В., Медведева М.В. – М.: Реальное Время, 2002. – С. 122-125.
- [21] Jain K.K. Personalized Medicine // Decision Resources Inc. Waltham, MA, USA, 1981.
- [22] Ginsburg G.S., McCarthy J.J. Personalized medicine: Revolutionizing drug discovery and patient care // Trends Biotechnol. – 2001. – Vol. 19. – P. 491-496.
- [23] Джайн К.К. Персонализированная медицина / Пер. с англ. // TerraMedica – Лабораторная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 3-8.
- [24] Casanova J.-L., Abel L. Genetics dissection of immunity to mycobacteria: the human model // Ann. Rev. Immunol. – 2002. – Vol. 20. – P. 581-620.
- [25] Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
- [26] Risch N. The SNP endgame: a multidisciplinary approach // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 76. – P. 221-226.
- [27] Thursz M.R., Thomas H.C. Host factors in chronic viral hepatitis // Semin. Liver. Dis. – 1997. – Vol. 17. – P. 345-350.
- [28] Omata M., Ehata T., Yokosuka T. et al. Mutation in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 1699-1704.

- [29] Ehata T., Omata M., Yokosuka O. et al. Variation in codon 84-101 in the core nucleotide sequence correlate with hepatocellular injury in chronic hepatitis B virus infection // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 89. – P. 332-338.
- [30] Попов Е.А., Левитан Б.Н., Алексеев Л.П. и др. Иммуногенетические маркеры HLA хронических вирусных гепатитов // *Тер. архив.* – 2005. – № 2. – С. 54-59.
- [31] Alward W.L.M., McMahon B.J., Hall D.B. et al. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carries and the development of primary hepatocellular carcinoma // *J. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 151. – P. 604-609.
- [32] Alexander G.J.M. Immunology of HBV infection // *Brit. Med. Bullet. Rev.* – 1990. – Vol. 46, N 2. – P. 354-367.
- [33] Thio C.L., Carrington M., Oubrien S.J. et al. Class II of HLA alleles and hepatitis B virus persistence African Americans // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 179. – P. 1004-1006.
- [34] Jiang Y.G., Wang Y.M., Liu T.H. et al. Association between HLA class II gene and susceptibility or resistance to chronic hepatitis B // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9. – P. 2221-2225.
- [35] Diepolder H.M., Jung M.C., Keller E. et al. A vigorous virus specific CD4+ T-cell response may contribute to the association of HLA-DR13 with viral clearance in hepatitis B // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Vol. 113. – P. 244-251.
- [36] Amarapurkar D.N., Patel N.D., Kankonkar S.R. HLA class II genotyping in chronic hepatitis B infection // *J. Assoc. Physicians India.* – 2003. – Vol. 51. – P. 779-781.
- [37] Liang T.J., Rehermann B., Seeff L.B. et al. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132 (4). – P. 296-305.
- [38] Estebahn J.L., Genesca J., Alter H.J. Hepatitis C: Molecular biology, pathogenesis, epidemiology, clinical features and prevention // *Progress in Liver Diseases, Chapter 12.* – 1996. – P. 253-282.
- [39] Tassopoulos N.C., Papatheodoridis G.V., Katsoulidou A. et al. Factors associated with severity and disease progression in chronic hepatitis C // *Hepatogastroenterology.* – 1998. – Vol. 45(23). – P. 1678-1683.
- [40] Lloyd A.R., Jagger E., Post J.J. et al. Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection // *Immunol. and Cell Biol.* – 2007. – Vol. 85. – P. 1-24.
- [41] Peano G., Menardi G., Ponzetto A. et al. HLA-DR5 antigen. A genetic factor influencing the outcome of hepatitis C infection? // *Arch. Int. Med.* – 1994. – Vol. 154(23). – P. 2733-2736.
- [42] Бондаренко А.Л., Барамзина С.В. Роль HLA-фенотипа в формировании хронической HCV-инфекции // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2002. – № 3. – С. 40-42.
- [43] Tillmann H.L., Chen D.F., Trautwein C. et al. Low frequency of HLA- DRB1*11 in hepatitis C virus induced end stage liver disease // *Gut.* – 2001. – Vol. 48, N 5. – P. 714-718.
- [44] Vejbaesya S., Songsivilai S., Tanwandee T. et al. HLA association with hepatitis C virus infection // *Hum. Immunol.* – 2000. – Vol. 61(3). – P. 348-352.
- [45] Fanning L.J., Levis J., Kenny-Walsh E. et al. Viral clearance in hepatitis C (1b) infection: relationship with human leukocyte antigen class II in a homogeneous population // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31(6). – P. 1334-1337.
- [46] Wawrzynowicz-Syczewska M., Underhill J.A., Clare M.A. et al. HLA class Genotypes associated with chronic hepatitis C virus infection and response to alpha-interferon treatment in Poland // *Liver.* – 2000. – Vol. 20(3). – P. 234-239.
- [47] Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. и др. Геномные основы подверженности к инфекционным заболеваниям // *Вестник ВОГиС.* – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 540-552.
- [48] Powell E.E., Edwards-Smith C.J., Hay J.L. et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31. – P. 828-833.
- [49] Wang F.-S. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9. – P. 641-644.
- [50] Goyal A., Kazim S.N., Sakhuja P. et al. Association of TNF-beta polymorphism with disease severity among patients infected with hepatitis C virus // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 72, N 1. – P. 60-65; Bahr M.J., Menuawy M., Boeker K.H., et al. Cytokine gene polymorphisms and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // *Liver Int.* – 2003. – Vol. 23. – P. 420-425.
- [51] Barrett S., Collins M., Kenny C. et al. Polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-6, interferon-gamma, and outcome of hepatitis C virus infection // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 212-218.
- [52] Vidigal P.G., Germer J.J., Zein N.N. Polymorphisms in the interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta 1 gene in chronic hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 36, N 2. – P. 271-277.
- [53] Lio D., Caruso C., Di Stefano R. et al. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms and the recovery from HCV infection // *Hum. Immunol.* – 2003. – Vol. 64. – P. 674-680.
- [54] Knapp S., Yee L.J., Frodsham A.J., et al. Polymorphisms in interferon- induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection: roles of MxA, OAS-1 and PKR // *Genes Immun.* – 2003. – Vol. 4. – P. 411-419.
- [55] Reynolds W.F., Patel K., Pianko S. et al. A genotypic association implicates myeloperoxidase in the progression of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C virus infection // *Genes Immunol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 345-349.
- [56] Toniutto P., Fabris C., Fumo E. et al. Carriage of the apolipoprotein E- epsilon4 allele and histological outcome of recurrent hepatitis C after antiviral treatment // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 428-433.
- [57] Romero-Gomez M., Montes-Cano M.A., Otero-Fernandez M.A. et al. SLC11A1 promoter gene polymorphisms and fibrosis progression in chronic hepatitis C // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 446-450.
- [58] Promrat K., McDermott D.H., Gonzalez C.M. et al. Associations of chemokine system polymorphisms with clinical outcomes and treatment responses of chronic hepatitis C // *Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 124. – P. 352-360.
- [59] Tambur A.R., Ortegel J.W., Ben-Ari Z. et al. Role of cytokine gene polymorphism in hepatitis C recurrence and allograft rejection among liver transplant recipients // *Transplantation.* – 2001. – Vol. 71, N 10. – P. 1475-1480.

- [60] King J.K., Yeh S.H., Lin M.W. et al. Genetic polymorphisms in interferon pathway and response to interferon treatment in hepatitis B patients: A pilot study // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36. – P. 1416-1424.
- [61] Martinelli A.L., Franco R.F., Villanova V.G. et al. Are haemochromatosis mutations related to the severity of liver disease in the hepatitis C virus infection? // *Acta Haematol.* – 1999. – Vol. 102. – P. 152-156.
- [62] Хрипко О.П., Якушенко Е.В., Сенникова Н.С. и др. Аллельный полиморфизм промотора гена интерлейкина-18 при хроническом гепатите В // *Эпидем. и инфекц. болезни*. – 2009. – № 1. – С. 18-20.
- [63] Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Дунаева Л.Е. и др. Анализ связи полиморфизма Ile50Val гена рецептора интерлейкина-4 (*IL4RA*) с хроническим вирусным гепатитом // *Молекул. биология*. – 2005. – Т. 39, № 3. – С. 379-384.
- [64] Белобородова Э.И., Дунаева Л.Е., Белобородова Е.В. и др. Кликоморфологические особенности течения хронических вирусных гепатитов в зависимости от иммуногенетического статуса больных // *Росс. журнал гастроэнтер., гепатол. и колопроктол.* – 2007. – № 3. – С. 46-51.
- [65] Hohler T., Kruger A., Gerkew G. et al. A tumor necrosis factor alpha (TNF- alpha) promoter polymorphism is associated with chronic hepatitis B infection // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Vol. 111, N 3. – P. 579-582.
- [66] Авдошина В.В., Коротченко В.В., Белобородова Е.В. и др. Полиморфизм промоторного участка генов G-308ATNFA, T-330GIL2, C-590TIL4, C-703TIL5 и C-592AIP10 у больных вирусным гепатитом С // *Цитокины и воспаление*. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 78.
- [67] Гончарова И.А., Белобородова Е.В., Фрейдин М.Б. и др. Генетические факторы, определяющие подверженность к хронизации вирусной инфекции и фиброгенезу в печени: анализ ассоциаций генов IL4 (C-590T), IL4RA (I50V), TNF (G-308A) со стадией фиброза при хроническом вирусном гепатите // *Молекул. биология*. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 238-241.
- [68] Kim Y.-J., Lee H.-S., Yoon T.-H. Et al. Association of TNF- α promoter polymorphisms with the clearance of hepatitis B virus infection // *Hum. Mol. Genet.* – 2003. – Vol. 12, N 19. – P. 2541-2546.
- [69] Gordon M.A., Oppenheim E., Camp N.J. et al. Primary biliary cirrhosis shows association with genetic polymorphism of tumor necrosis factor alpha promoter region // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 31(2). – P. 242-247.
- [70] Бычкова О.Ю., Рыжкова А.Н., Гончарова И.А. Связь полиморфизма G- 308A гена фактора некроза опухолей (*TNF α*) с хроническим вирусным гепатитом // *Материалы VIII конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке»*. – Томск, 2007. – С. 130-131; Knopp S., Henning B.I., Frodsham A.I. et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection // *Immunogen.* – 2003. Vol. 53, N 6. – P. 362-369.
- [71] Griffiths P.D. Interactions between viral and human genes // *Rev. Med. Virol.* – 2002. – Vol. 12. – P. 197-199.
- [72] Kwiatkowski D. Genetic dissection of the molecular pathogenesis of severe infection // *Intens. Care Med.* – 2000. – Vol. 26, N 13. – P. 89-97.
- [73] Neil W., Schluger N., Rom W. The Host Immune Response to Tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. – Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 679-691.
- [74] Селицкая Р.П., Шестерина М.В., Грачева М.П. Иммунопатогенетические механизмы туберкулеза легких // *Проблемы туберкулеза*. – 1995. – № 2. С. 54-55.
- [75] Clemens D.L. Characterization of the *Mycobacterium tuberculosis* phagosome // *Trends Microbiol.* – 1996. – Vol. 4. – P. 113-118.
- [76] Bloom B.R., Small P.M. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis* // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 677-678.
- [77] Bellamy R., Hill A.V.S. Genetic susceptibility to mycobacteria and other infectious pathogens in humans // *Curr. Opin. Immunol.* – 1998. – Vol. 10. – P. 483- 487.
- [78] Cooke G.S., Hill A.V. Genetics of susceptibility to human infectious disease // *Nat. Rev. Genet.* – 2001. – Vol. 2, N 12. – P. 967-977.
- [79] Поспелов Л.Е., Матрашкин А.Г., Ларионова Е.Е. и др. Ассоциация туберкулеза со специфичностями гена HLA-DR-B1 в различных регионах Тувы // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. – 2005. – № 7. – С. 23-25.
- [80] Рудко А.А., Ондар Э.А., Фрейдин М.Б. и др. Генетика подверженности к туберкулезу у тувинцев // *Вестн этнич медицины*. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 17-21.
- [81] Motulsky A.G. Metabolic polymorphisms and the role of infectious disease in human evolution // *Human Biol.* – 1960. – Vol. 32. – P. 28-62.
- [82] Levin M., Newport M. Inherited predisposition to mycobacterial infection: historical considerations // *Microbes and infection*. – 2000. – Vol. 2, N 13. – P. 1549- 1552.
- [83] Comstock G.W. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1978. – Vol. 117, N 4. – P. 621-624.
- [84] Remus N., Alkais A., Abel L. Human genetics of common mycobacterial infections // *Immunol. Res.* – 2003. – Vol. 28, N 2. – P. 109-129.
- [85] Kim H.S., Park M.H., Song E.Y. et al. Association of HLA-DR and HLA- DQ genes with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Koreans: preliminary evidence of associations with drug resistance, disease severity, and disease reoccurrence // *Hum. Immunol.* – 2005. – Vol. 66, N 10. – P. 1074-1081.
- [86] Яворский К.М. Выявление особенности течения и лечения деструктивных форм туберкулеза у детей и их дифференциальная диагностика с деструкциями в легких нетуберкулезной этиологии: Автореф. ... докт. мед. наук. – М., 1991. – 37 с.
- [87] Матрашкин А.Г. Генетические маркеры восприимчивости к туберкулезу у детей тувинской национальности: Автореф. ... канд. мед. наук. – М., 1994. – 26 с.
- [88] Amirzargar A.A., Yalda A., Hajabolbaghi M. et al. The association of HLA-DRB1, DQA1 DQB1 alleles and haplotype frequency in Iranian patients with pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8, N 8. – P. 1017- 1021.

- [89] Селицкая Р.П., Болдырева М.Н., Гуськова И.А. и др. О полиморфизме DRB1-локуса системы HLA и восприимчивости к туберкулезу // Иммунол. – 2009. – № 6. – С. 338-341.
- [90] Скворцова Л.А., Павлова М.В., Кондакова М.Н. и др. Роль генотипа HLA-DR-B1* в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Пробл. туберкулеза. – 2008. – № 12. – С. 38-40.
- [91] Gros P., Scamene E., Forget A. Genetic control of natural resistance to *Mycobacterium bovis* (BCG) in mice // J. Immunol. – 1981. – Vol. 127, N 6. – P. 2417-2421.
- [92] Vidal S., Tremblay M.L., Govoni G. et al. The *Ity/Lsh/Bcg* locus: natural resistance to infection with intracellular parasites is abrogated by disruption of the *Nramp 1* gene // J. Exptl. Med. – 1995. – Vol. 182, N 3. – P. 655-666.
- [93] Cellier M., Govoni G., Vidal S. et al. Human natural resistance-associated macrophage protein: cDNA cloning, chromosomal mapping, genomic organization and tissue-specific expression // J. Exptl. Med. – 1994. – Vol. 180, N 5. – P. 1741-1752.
- [94] Пальцев М.А. Молекулярная медицина и прогресс фундаментальных наук // Вестн. Росс. Акад. наук. – 2002. – Т. 72, № 1. – С. 13-21.
- [95] Gruenheid S., Pinner E., Desjardins M., et al. Natural resistance to infection with intracellular pathogens: the *Nramp 1* protein is recruited to the membrane of the phagosome // J. Exptl. Med. – 1997. – Vol. 185, № 4. – P. 717-730.
- [96] Arganoff D., Monahan I.M., Mangan J.A. et al. *Mycobacterium tuberculosis* expresses a novel pH-dependent divalent cation transporter belonging to the *Nramp* family // J. Exptl. Med. – 1999. – Vol. 190, N 5. – P. 717-724.
- [97] Taype C.A., Castro J.C., Accinelli R.A. et al. Association between *SLC11A1* polymorphisms and susceptibility to different clinical forms of tuberculosis in the Peruvian population // Infect. Genet. Evol. – 2006. – Vol. 6, N 5. – P. 361-367.
- [98] Zhang W., Shao L., Weng X. et al. Variants of the natural resistance-associated macrophage protein 1 gene (*NRAMP1*) are associated with severe forms of pulmonary tuberculosis // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40, N 9. – P. 1232-1236.
- [99] Рудко А.А., Ондар Э.А., Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Генетика подверженности к туберкулезу у тувинцев // Вестн. этнич. медицины. – 2004. – № 1. – С. 17-21.
- [100] Cervino A.C.L., Lakiss S., Sow O. et al. Allelic association between the *NRAMP 1* gene and susceptibility to tuberculosis in Guinea-Conakry // Ann. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 64, N Pt 6. – P. 507-512.
- [101] Ryu S., Park Y.K., Bai G.H. et al. 3'-UTR polymorphisms in the *NRAMP 1* gene are associated with susceptibility to tuberculosis in Koreans // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2000. – Vol. 4, N 6. – P. 577-580.
- [102] Shirakawa T., Kishi F. Genetic variants of *NRAMP 1* and active tuberculosis in Japanese populations // Clin. Genet. – 2000. – Vol. 58, N 1. – P. 74-76.
- [103] Hsu Y.H., Chen C.W., Sun H.S. et al. Association of *NRAMP 1* gene polymorphism with susceptibility to tuberculosis in Taiwanese aboriginals // J. Formos. Med. Assoc. – 2006. – Vol. 105, N 5. – P. 363-369.
- [104] Soborg C., Andersen A.B., Madsen H.O. et al. Natural resistance-associated macrophage protein 1 polymorphisms are associated with microscopy-positive tuberculosis // J. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 186, N 4. – P. 517-521.
- [105] El Baghdadi J., Remus N., Benslimane A. et al. Variants of the human *NRAMP 1* gene and susceptibility to tuberculosis in Morocco // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2003. – Vol. 7, N 6. – P. 599-602.
- [106] Nino-Moreno P., Portales-Perez D., Hernandez-Castro B. et al. *P2X7* and *NRAMP1/SLC11 A1* gene polymorphisms in Mexican mestizo patients with pulmonary tuberculosis // Clin. Exp. Immunol. – 2007. – Vol. 148, N 3. – P. 469-477.
- [107] Vejbaesya S., Chierakul N., Luangtrakool P. et al. *NRAMP1* and *TNF- alpha* polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Thais // Respirology. – 2007. – Vol. 12, N 2. – P. 202-206.
- [108] Sahiratmadja E., Wieringa F.T., van Crevel R. et al. Iron deficiency and *NRAMP1* polymorphisms (*INT4*, *D543N* and 3'UTR) do not contribute to severity of anaemia in tuberculosis in the Indonesian population // Br. J. Nutr. – 2007. – Vol. 98, N 4. – P. 684-690.
- [109] Takahashi K., Hasegawa Y., Abe T. et al. *SLC11A1* (formerly *NRAMP1*) polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis // Tuberculosis (Edinb). – 2008. – Vol. 88, N 1. – P. 52-57.
- [110] Abe T., Inuma Y., Ando M. et al. *NRAMP1* polymorphisms, susceptibility and clinical features of tuberculosis // J. Infect. – 2003. – Vol. 46, N 4. – P. 215-220.
- [111] Bellamy R., Ruwende C., Corrah T., et al. Variations of the *NRAMP 1* gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338, N 10. – P. 640-644.
- [112] El Sahly H.M., Reich R.A., Dou S.J. et al. The effect of mannose binding lectin gene polymorphisms on susceptibility to tuberculosis in different ethnic groups // Scand. J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 36, N 2. – P. 106-108.
- [113] Liu W., Cao W.C., Zhang C.Y. et al. *VDR* and *NRAMP 1* gene polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis among Chinese Han population: a case-control study // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, N 4. – P. 428-434.
- [114] Roth D.E., Soto G., Arenas F. et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 190, N 5. – P. 920-927.
- [115] Wilkinson R.J., Llewelyn M., Toossi Z. et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in West London: a case-control study // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 618-621.
- [116] Wilkinson R.J., Patel P., Llewelyn M. et al. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL-1beta on tuberculosis // J. Exptl. Med. – 1999. – Vol. 189, N 12. – P. 1863-1873.
- [117] Bellamy R., Ruwende C., Corrah T. et al. Assessment of the interleukin 1 gene cluster and other candidate gene polymorphisms in host susceptibility to tuberculosis // Tuber. Lung Dis. – 1998. – Vol. 79, N 2. – P. 83-89.
- [118] 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.
- [119] Akahoshi M., Nakashima H., Miyake K. et al. Influence of interleukin-12 receptor beta 1 polymorphisms on tuberculosis // Hum. Genet. – 2003. – Vol. 112, N 3. – P. 237-243.
- [120] Tso H.W., Lau Y.L., Tam C.M. et al. Associations between *IL12P* polymorphisms and tuberculosis in the Hong Kong Chinese population // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 190, N 5. – P. 913-920.

- [121] Ma X., Reich R.A., Gonzalez O. et al. No evidence for association between the polymorphism in the 3' untranslated region of interleukin-12B and human susceptibility to tuberculosis // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 188, N 8. – P. 1116-1118.
- [122] Sahiratmadja E., Baak-Pablo R., de Visser A.W. et al. Association of polymorphisms in IL12/IFN-gamma pathway genes with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Indonesia // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2007. – Vol. 87, N 4. – P. 303-311.
- [123] Москалев А.В., Сбойчаков В.Б. Инфекционная иммунология / Под ред. чл.-корр. РАМН проф. Ю. В. Лобзина. – СПб.: Фолиант, 2006. – 171 с.
- [124] Pociot F., Molvig J., Wogensen L. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1p (IL-1P) gene correlates with IL-1P secretion in vitro // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 22. – P. 396-402.
- [125] Шабалдин А.В., Арефьева Е.Г., Борисов В.И. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов семейства интерлейкина-1 с рассеянным склерозом // *Молекул. иммунол. и иммуногенетика*. – 2007. – № 5. – С. 260-263.
- [126] Hajeer A.H. TNF-a gene polymorphism: clinical and biological implications / A.H. Hajeer, I.V. Hutchinson // *Microscopy research and technique*. – 2000. – Vol. 50. – P. 216-228.
- [127] Areeshi M.Y., Mandal R.K., Panda A.K., Haque S. Vitamin D receptor gene polymorphism and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. – 2014. – Vol. 18, N 5. – P. 323-329.
- [128] Joshi L., Ponnana M., Penmetsa S.R., Nallari P., Valluri V., Gaddam S. Serum vitamin D levels and VDR polymorphisms (BsmI and FokI) in patients and their household contacts susceptible to tuberculosis // *Scandinavian journal of immunology*. – 2014. – Vol. 79, N 2. – P. 113-119.
- [129] Chen C., Liu Q., Zhu L., Yang H., Lu W. Vitamin D receptor gene polymorphisms on the risk of tuberculosis, a meta-analysis of 29 case-control studies // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, N 12. Article ID e83843.
- [130] Wu Y.-J., Yang X., Wang X.-X. et al. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of tuberculosis: a meta-analysis of 15 studies // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, N 6, Article ID e66944.
- [131] Sinaga B.Y., Amin M., Siregar Y., Sarumpaet S.M. Correlation between vitamin D receptor gene FOKI and BSMI polymorphisms and the susceptibility to pulmonary tuberculosis in an Indonesian batik-ethnic population // *Acta Medica Indonesiana*. – 2014. – Vol. 46, N 4. – P. 275-282.
- [132] Delgado J.C., Baena A., Thim S., Goldfeld A.E. Ethnic-specific genetic associations with pulmonary tuberculosis // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2002. – Vol. 186, N 10. – P. 1463-1468.
- [133] Arji N., Busson M., Iraqi G. et al. Genetic diversity of TLR2, TLR4, and VDR loci and pulmonary tuberculosis in Moroccan patients // *Journal of Infection in Developing Countries*. – 2014. – Vol. 8, N 4. – P. 430-440.

REFERENCES

- [1] Collins F.S., Patrions A., Jordan E. et al. New goals for the US Human Genome Project: 1998-2003 // *Science*. 1998. Vol. 282. P. 682-689.
- [2] Kiselev L.L. Genom cheloveka i biologija XXI veka // *Vestn. RAN*. 2000. Vol. 70, N 5. P. 412-424.
- [3] Baranov V.S. Molekuljarnaja medicina: molekuljarnaja diagnostika, preventivnaja medicina i gennaja terapija // *Mol. Biologija*. 2000b. Vol. 34, N 4. P. 684-695.
- [4] Bochkov N.P. Genetika cheloveka i klinicheskaja medicina // *Vestn. RAMN*. 2001a. Vol. 10. P. 5-8.
- [5] Baranov V.S. Programma «Genom cheloveka» kak nauchnaja osnova profilakticheskoy mediciny // *Vestn. RAMN*. 2000a. N 10. P. 27-37.
- [6] Baranov V.S., Ajlamazjan Je.K. Novye molekuljarno-geneticheskie podhody v profilaktike, diagnostike i lechenii nasledstvennyh i mul'tifaktorial'nyh zabolevanij // *Med. akad. zhurnal*. 2001. Vol. 1, N 3. P. 33-34.
- [7] Puzyrev V.P., Stepanov V.A. Patologicheskaja anatomija genoma cheloveka. Novosibirsk: Nauka, 1997. 223 p.
- [8] Pogrebenkova V.V. Analiz sprosna na uslugi geneticheskogo testirovaniya sredi vrachej i naselenija g. Tomska // *Nauki o cheloveke: Materialy VIII kongressa molodyh uchenykh i specialistov*. Tomsk, 2007. P. 139-140.
- [9] Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashhenko T.Je. i dr. Genom cheloveka i geny «predraspolozhennosti». Vvedenie v prediktivnuju medicinu. SPb.: Intermedika, 2000. 271 p.
- [10] Collins F.S., McKusick V.A. Implications of the Human Genome Project for medical science // *JAMA*. 2001. Vol. 285, N 5. P. 540-544.
- [11] Collins F.S. Shattuck Lecture. Medical and Societal Consequences of the Human Genome Project // *New Engl. J. Med*. 1999. Vol. 341, N 3. P. 28-37.
- [12] Zelenin A.V. Gennaja terapija na granice tret'ego tysjacheletija // *Vestn. RAN*. 2001. Vol. 71, N 5. P. 387-404.
- [13] Frodsham A.J., Hill A.V.S. Genetics of infectious disease // *Hum. Mol. Genet*. 2004. Vol. 13, Rev. Issue 2. R187-R194.
- [14] Bochkov N.P. Klinicheskaja genetika. M.: Gjeotar-Med, 2002. 448 p.
- [15] Galeeva A.R., Jur'ev E.B., Valinurova I.R., Husnutdinova Je.K. Izuchenie polimorfizma gena D2-receptora dofamina u muzhchin raznoj jetnicheskoy prinadlezhnosti s ostrym alkogol'nym psihozom // *Zh. nevrol. i psihiatr. im. Korsakova*. 2000. Vol. 100, N 7. P. 37-40.
- [16] Li T., Chen C.-K., Hu X. et al. Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse // *Am. J. Med. Genet*. 2004. Vol. 129B, N 1. P. 120-124.
- [17] Fashutdinova G.G., Gajšina D.A., Noskova T.G. i dr. Analiz polimorfizma genov dofaminergicheskoy sistemy u bol'nyh opijnoj narkomaniej // *Med. genetika*. 2007. Vol. 6, N 8. P. 37-41.
- [18] Kolchanov N.A., Anan'ko E.A., Kolpakov F.A. i dr. Gennye seti // *Molek. biologija*. 2000. Vol. 34, N 4. P. 533-544.
- [19] Baranov V.S., Havinson V.H. Opredelenie geneticheskoy predraspolozhennosti k nekotorym mul'tifaktorial'nyh zabolevanijam. Geneticheskij pasport. SPb.: IKF «Foliant», 2001. 48 p.
- [20] Baranov V.S., Kuznecova T.V., Ivashhenko T.Je. i dr. Laboratornye metody v prenatal'noj diagnostike // *V kn.: «Osnovy prenatal'noj diagnostiki» / Pod red. Judinoj E.V., Medvedeva M.V. M.: Real'noe Vremja, 2002. P. 122-125.*

- [21] Jain K.K. Personalized Medicine // Decision Resources Inc. Waltham, MA, USA, 1981.
- [22] Ginsburg G.S., McCarthy J.J. Personalized medicine: Revolutionizing drug discovery and patient care // Trends Biotechnol. 2001. Vol. 19. P. 491-496.
- [23] Dzhajn K.K. Personalizirovannaja medicina / Per. s angl. // TerraMedica – Laboratornaja diagnostika. 2003. N 1. P. 3-8.
- [24] Casanova J.-L., Abel L. Genetics dissection of immunity to mycobacteria: the human model // Ann. Rev. Immunol. 2002. Vol. 20. P. 581-620.
- [25] Rojt A., Brostoff Dzh., Mejl D. Immunologija. M.: Mir, 2000. 592 p.
- [26] Risch N. The SNP endgame: a multidisciplinary approach // Am. J. Hum. Genet. 2005. Vol. 76. P. 221-226.
- [27] Thursz M.R., Thomas H.C. Host factors in chronic viral hepatitis // Semin. Liver. Dis. 1997. Vol. 17. P. 345-350.
- [28] Omata M., Ehata T., Yokosuka T. et al. Mutation in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis // New Engl. J. Med. 1991. Vol. 324. P. 1699-1704.
- [29] Ehata T., Omata M., Yokosuka O. et al. Variation in codon 84-101 in the core nucleotide sequence correlate with hepatocellular injury in chronic hepatitis B virus infection // J. Clin. Invest. 1992. Vol. 89. P. 332-338.
- [30] Popov E.A., Levitan B.N., Alekseev L.P. i dr. Immunogeneticheskie markery HLA hronicheskikh virusnyh gepatitov // Ter. arhiv. 2005. N 2. P. 54-59.
- [31] Alward W.L.M., McMahon B.J., Hall D.B. et al. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carries and the development of primary hepatocellular carcinoma // J. Infect. Dis. 1985. Vol. 151. P. 604-609.
- [32] Alexander G.J.M. Immunology of HBV infection // Brit. Med. Bullet. Rev. 1990. Vol. 46, N 2. P. 354-367.
- [33] Thio C.L., Carrington M., Oubrien S.J. et al. Class II of HLA alleles and hepatitis B virus persistence African Americans // J. Infect. Dis. 1999. Vol. 179. P. 1004-1006.
- [34] Jiang Y.G., Wang Y.M., Liu T.H. et al. Association between HLA class II gene and susceptibility or resistance to chronic hepatitis B // World J. Gastroenterol. 2003. Vol. 9. P. 2221-2225.
- [35] Diepolder H.M., Jung M.C., Keller E. et al. A vigorous virus specific CD4+ T-cell response may contribute to the association of HLA-DR13 with viral clearance in hepatitis B // Clin. Exp. Immunol. 1998. Vol. 113. P. 244-251.
- [36] Amarapurkar D.N., Patel N.D., Kankonkar S.R. HLA class II genotyping in chronic hepatitis B infection // J. Assoc. Physicians India. 2003. Vol. 51. P. 779- 781.
- [37] Liang T.J., Rehermann B., Seeff L.B. et al. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132 (4). P. 296-305.
- [38] Esteban J.L., Genesca J., Alter H.J. Hepatitis C: Molecular biology, pathogenesis, epidemiology, clinical features and prevention // Progress in Liver Diseases, Chapter 12. 1996. P. 253-282.
- [39] Tassopoulos N.C., Papatheodoridis G.V., Katsoulidou A. et al. Factors associated with severity and disease progression in chronic hepatitis C // Hepatogastroenterology. 1998. Vol. 45(23). P. 1678-1683.
- [40] Lloyd A.R., Jagger E., Post J.J. et al. Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection // Immunol. and Cell Biol. 2007. Vol. 85. P. 1-24.
- [41] Peano G., Menardi G., Ponzetto A. et al. HLA-DR5 antigen. A genetic factor influencing the outcome of hepatitis C infection? // Arch. Int. Med. 1994. Vol. 154(23). P. 2733-2736.
- [42] Bondarenko A.L., Baramzina S.V. Rol' HLA-fenotipa v formirovanii hronicheskoy HCV-infekcii // J. Epidemiologija i infekcionnye bolezni. 2002. N 3. P. 40-42.
- [43] Tillmann H.L., Chen D.F., Trautwein C. et al. Low frequency of HLA- DRB1*11 in hepatitis C virus induced end stage liver disease // Gut. 2001. Vol. 48, N 5. P. 714-718.
- [44] Vejbaesya S., Songsivilai S., Tanwandee T. et al. HLA association with hepatitis C virus infection // Hum. Immunol. 2000. Vol. 61(3). P. 348-352.
- [45] Fanning L.J., Levis J., Kenny-Walsh E. et al. Viral clearance in hepatitis C (1b) infection: relationship with human leukocyte antigen class II in a homogeneous population // Hepatology. 2000. Vol. 31(6). P. 1334-1337.
- [46] Wawrzynowicz-Syczewska M., Underhill J.A., Clare M.A. et al. HLA class Genotypes associated with chronic hepatitis C virus infection and response to alpha-interferon treatment in Poland // Liver. 2000. Vol. 20(3). P. 234-239.
- [47] Goncharova I.A., Frejdin M.B., Rudko A.A. i dr. Genomnye osnovy podverzhenosti k infekcionnym zabolevanijam // Vestnik VOGiS. 2006. Vol. 10, N 3. P. 540-552.
- [48] Powell E.E., Edwards-Smith C.J., Hay J.L. et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C // Hepatology. 2000. Vol. 31. P. 828-833.
- [49] Wang F.-S. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection // World J. Gastroenterol. 2003. Vol. 9. P. 641-644.
- [50] Goyal A., Kazim S.N., Sakhuja P. et al. Association of TNF-beta polymorphism with disease severity among patients infected with hepatitis C virus // J. Med. Virol. – 2004. – Vol. 72, N 1. – P. 60-65; Bahr M.J., Menuawy M., Boeker K.H., et al. Cytokine gene polymorphisms and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // Liver Int. 2003. Vol. 23. P. 420-425.
- [51] Barrett S., Collins M., Kenny C. et al. Polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-6, interferon-gamma, and outcome of hepatitis C virus infection // J. Med. Virol. 2003. Vol. 23. P. 212-218.
- [52] Vidigal P.G., Germer J.J., Zein N.N. Polymorphisms in the interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta 1 gene in chronic hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin // J. Hepatol. 2002. Vol. 36, N 2. P. 271-277.
- [53] Lio D., Caruso C., Di Stefano R. et al. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms and the recovery from HCV infection // Hum. Immunol. 2003. Vol. 64. P. 674-680.
- [54] Knapp S., Yee L.J., Frodsham A.J., et al. Polymorphisms in interferon- induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection: roles of MxA, OAS-1 and PKR // Genes Immun. 2003. Vol. 4. P. 411-419.

- [55] Reynolds W.F., Patel K., Pianko S. et al. A genotypic association implicates myeloperoxidase in the progression of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C virus infection // *Genes Immunol.* 2002. Vol. 3. P. 345-349.
- [56] Toniutto P., Fabris C., Fumo E. et al. Carriage of the apolipoprotein E- epsilon4 allele and histological outcome of recurrent hepatitis C after antiviral treatment // *Am. J. Clin. Pathol.* 2004. Vol. 122. P. 428-433.
- [57] Romero-Gomez M., Montes-Cano M.A., Otero-Fernandez M.A. et al. SLC11A1 promoter gene polymorphisms and fibrosis progression in chronic hepatitis C // *Gut.* 2004. Vol. 53. P. 446-450.
- [58] Promrat K., McDermott D.H., Gonzalez C.M. et al. Associations of chemokine system polymorphisms with clinical outcomes and treatment responses of chronic hepatitis C // *Gastroenterol.* 2003. Vol. 124. P. 352-360.
- [59] Tambur A.R., Ortel J.W., Ben-Ari Z. et al. Role of cytokine gene polymorphism in hepatitis C recurrence and allograft rejection among liver transplant recipients // *Transplantation.* 2001. Vol. 71, N 10. P. 1475-1480.
- [60] King J.K., Yeh S.H., Lin M.W. et al. Genetic polymorphisms in interferon pathway and response to interferon treatment in hepatitis B patients: A pilot study // *Hepatology.* 2002. Vol. 36. P. 1416-1424.
- [61] Martinelli A.L., Franco R.F., Villanova V.G. et al. Are haemochromatosis mutations related to the severity of liver disease in the hepatitis C virus infection? // *Acta Haematol.* 1999. Vol. 102. P. 152-156.
- [62] Hripko O.P., Jakushenko E.V., Sennikova N.S. i dr. Allel'nyj polimorfizm promotora gena interlejkina-18 pri hronicheskom gepatite V // *Jepidem. i infekc. bolezni.* 2009. N 1. P. 18-20.
- [63] Goncharova I.A., Frejdin M.B., Dunaeva L.E. i dr. Analiz svjazi polimorfizma Ile50Val gena receptora interlejkina-4 (IL4RA) s hronicheskim virusnym gepatitom // *Molekul. biologija.* 2005. Vol. 39, N 3. P. 379-384.
- [64] Beloborodova Je.I., Dunaeva L.E., Beloborodova E.V. i dr. Kliniko-morfologicheskie osobennosti techenija hronicheskikh virusnyh gepatitov v zavisimosti ot immunogeneticheskogo statusa bol'nyh // *Ross. zhurnal gastrojenter., gepatol. i koloproktol.* 2007. N 3. P. 46-51.
- [65] Hohler T., Kruger A., Gerkew G. et al. A tumor necrosis factor alpha (TNF- alpha) promoter polymorphism is associated with chronic hepatitis B infection // *Clin. Exp. Immunol.* 1998. Vol. 111, N 3. P. 579-582.
- [66] Avdoshina V.V., Korotchenko V.V., Beloborodova E.V. i dr. Polimorfizm promotornogo uchastka genov G-308ATNFA, T-330GIL2, C-590TIL4, C-703TIL5 i C-592AIL10 u bol'nyh virusnym gepatitom S // *Citokiny i vospalenie.* 2005. Vol. 4, N 2. P. 78.
- [67] Goncharova I.A., Beloborodova E.V., Frejdin M.B. i dr. Geneticheskie faktory, opredelajushhie podverzhennost' k hronizacii virusnoj infekcii i fibrogeze v pečeni: analiz asociacij genov IL4 (C-590T), IL4RA (I50V), TNF (G-308A) so stadij fibroza pri hronicheskom virusnom gepatite // *Molekul. biologija.* 2008. Vol. 42, N 2. P. 238-241.
- [68] Kim Y.-J., Lee H.-S., Yoon T.-H. Et al. Association of TNF-α promoter polymorphisms with the clearance of hepatitis B virus infection // *Hum. Mol. Genet.* 2003. Vol. 12, N 19. P. 2541-2546.
- [69] Gordon M.A., Oppenheim E., Camp N.J. et al. Primary biliary cirrhosis shows association with genetic polymorphism of tumor necrosis factor alpha promoter region // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 31(2). P. 242-247.
- [70] Bychkova O.Ju., Ryzhkova A.N., Goncharova I.A. Svjaz' polimorfizma G- 308A gena faktora nekroza opuholej (TNFa) s hronicheskim virusnym gepatitom // *Materialy VIII kongressa molodyh uchenyh i specialistov «Nauki o cheloveke».* Tomsk, 2007. P. 130-131; Knopp S., Henning B.I., Frodsham A.I. et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection // *Immunogen.* 2003. Vol. 53, N 6. P. 362-369.
- [71] Griffiths P.D. Interactions between viral and human genes // *Rev. Med. Virol.* 2002. Vol. 12. P. 197-199.
- [72] Kwiatkowski D. Genetic dissection of the molecular pathogenesis of severe infection // *Intens. Care Med.* 2000. Vol. 26, N 13. P. 89-97.
- [73] Neil W., Schluger N., Rom W. The Host Immune Response to Tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. – Care Med.* 1998. Vol. 157. P. 679-691.
- [74] Selickaja R.P., Shesterina M.V., Gracheva M.P. Immunopatogeneticheskie mehanizmy tuberkuleza legkih // *Problemy tuberkuleza.* 1995. N 2. P. 54-55.
- [75] Clemens D.L. Characterization of the Mycobacterium tuberculosis phagosome // *Trends Microbiol.* 1996. Vol. 4. P. 113-118.
- [76] Bloom B.R., Small P.M. The evolving relation between humans and Mycobacterium tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 677-678.
- [77] Bellamy R., Hill A.V.S. Genetic susceptibility to mycobacteria and other infectious pathogens in humans // *Curr. Opin. Immunol.* 1998. Vol. 10. P. 483- 487.
- [78] Cooke G.S., Hill A.V. Genetics of susceptibility to human infectious disease // *Nat. Rev. Genet.* 2001. Vol. 2, N 12. P. 967-977.
- [79] Pospelov L.E., Matrakshin A.G., Larionova E.E. i dr. Asociacija tuberkuleza so specifichnostjami gena HLA-DR-B1 v razlichnyh regionah Tuvy // *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih.* 2005. N 7. P. 23-25.
- [80] Rudko A.A., Ondar Je.A., Frejdin M.B. i dr. Genetika podverzhennosti k tuberkulezu u tuvincev // *Vestn jetnich mediciny.* 2004. Vol. 1, N 1. P. 17-21.
- [81] Motulsky A.G. Metabolic polymorphisms and the role of infectious disease in human evolution // *Human Biol.* 1960. Vol. 32. P. 28-62.
- [82] Levin M., Newport M. Inherited predisposition to mycobacterial infection: historical considerations // *Microbes and infection.* 2000. Vol. 2, N 13. P. 1549- 1552.
- [83] Comstock G.W. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978. Vol. 117, N 4. P. 621-624.
- [84] Remus N., Alkai A., Abel L. Human genetics of common mycobacterial infections // *Immunol. Res.* 2003. Vol. 28, N 2. P. 109-129.

- [85] Kim H.S., Park M.H., Song E.Y. et al. Association of HLA-DR and HLA-DQ genes with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Koreans: preliminary evidence of associations with drug resistance, disease severity, and disease reoccurrence // *Hum. Immunol.* 2005. Vol. 66, N 10. P. 1074-1081.
- [86] Javorskij K.M. Vyjavlenie osobennosti techenija i lechenija destruktivnyh form tuberkuleza u detej i ih differencial'naja diagnostika s destrukcijami v legkih netuberkuleznoj jetiologii: Avtoref. ... dokt. med. nauk. M., 1991. 37 p.
- [87] Matrakshin A.G. Geneticheskie markery vospriimchivosti k tuberkulezu u detej tuvinskoj nacional'nosti: Avtoref. ... kand. med. nauk. M., 1994. 26 p.
- [88] Amirzargar A.A., Yalda A., Hajabolbaghi M. et al. The association of HLA-DRB1, DQA1 DQB1 alleles and haplotype frequency in Iranian patients with pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004. Vol. 8, N 8. P. 1017-1021.
- [89] Selickaja R.P., Boldyreva M.N., Gus'kova I.A. i dr. O polimorfizme DRB1-lokusa sistemy HLA i vospriimchivosti k tuberkulezu // *Immunol.* 2009. N 6. P. 338-341.
- [90] Skvortcova L.A., Pavlova M.V., Kondakova M.N. i dr. Rol' genotipa HLA-DR-B1* v kompleksnoj terapii tuberkuleza organov dyhanija // *Probl. tuberkuleza.* 2008. N 12. P. 38-40.
- [91] Gros P., Scamene E., Forget A. Genetic control of natural resistance to *Mycobacterium bovis* (BCG) in mice // *J. Immunol.* 1981. Vol. 127, N 6. P. 2417-2421.
- [92] Vidal S., Tremblay M.L., Govoni G. et al. The *Ity/Lsh/Bcg* locus: natural resistance to infection with intracellular parasites is abrogated by disruption of the *Nramp 1* gene // *J. Exptl. Med.* 1995. Vol. 182, N 3. P. 655-666.
- [93] Cellier M., Govoni G., Vidal S. et al. Human natural resistance-associated macrophage protein: cDNA cloning, chromosomal mapping, genomic organization and tissue-specific expression // *J. Exptl. Med.* 1994. Vol. 180, N 5. P. 1741-1752.
- [94] Pal'cev M.A. Molekuljarnaja medicina i progress fundamental'nyh nauk // *Vestn. Ross. Akad. nauk.* 2002. Vol. 72, N 1. P. 13-21.
- [95] Gruenheid S., Pinner E., Desjardins M., et al. Natural resistance to infection with intracellular pathogens: the *Nramp 1* protein is recruited to the membrane of the phagosome // *J. Exptl. Med.* 1997. Vol. 185, N 4. P. 717-730.
- [96] Arganoff D., Monahan I.M., Mangan J.A. et al. *Mycobacterium tuberculosis* expresses a novel pH-dependent divalent cation transporter belonging to the *Nramp* family // *J. Exptl. Med.* 1999. Vol. 190, N 5. P. 717-724.
- [97] Taype C.A., Castro J.C., Accinelli R.A. et al. Association between *SLC11A1* polymorphisms and susceptibility to different clinical forms of tuberculosis in the Peruvian population // *Infect. Genet. Evol.* 2006. Vol. 6, N 5. P. 361-367.
- [98] Zhang W., Shao L., Weng X. et al. Variants of the natural resistance-associated macrophage protein 1 gene (*NRAMP1*) are associated with severe forms of pulmonary tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. Vol. 40, N 9. P. 1232-1236.
- [99] Rudko A.A., Ondar Je.A., Frejdin M.B., Puzyrev V.P. Genetika podverzhennosti k tuberkulezu u tuvincev // *Vestn. jetnich. mediciny.* 2004. N 1. P. 17-21.
- [100] Cervino A.C.L., Lakiss S., Sow O. et al. Allelic association between the *NRAMP 1* gene and susceptibility to tuberculosis in Guinea-Conakry // *Ann. Hum. Genet.* 2000. Vol. 64, N Pt 6. P. 507-512.
- [101] Ryu S., Park Y.K., Bai G.H. et al. 3'-UTR polymorphisms in the *NRAMP 1* gene are associated with susceptibility to tuberculosis in Koreans // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2000. Vol. 4, N 6. P. 577-580.
- [102] Shirakawa T., Kishi F. Genetic variants of *NRAMP 1* and active tuberculosis in Japanese populations // *Clin. Genet.* 2000. Vol. 58, N 1. P. 74-76.
- [103] Hsu Y.H., Chen C.W., Sun H.S. et al. Association of *NRAMP 1* gene polymorphism with susceptibility to tuberculosis in Taiwanese aborigines // *J. Formos. Med. Assoc.* 2006. Vol. 105, N 5. P. 363-369.
- [104] Soborg C., Andersen A.B., Madsen H.O. et al. Natural resistance-associated macrophage protein 1 polymorphisms are associated with microscopy-positive tuberculosis // *J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 186, N 4. P. 517-521.
- [105] El Baghdadi J., Remus N., Benslimane A. et al. Variants of the human *NRAMP 1* gene and susceptibility to tuberculosis in Morocco // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2003. Vol. 7, N 6. P. 599-602.
- [106] Nino-Moreno P., Portales-Perez D., Hernandez-Castro B. et al. *P2X7* and *NRAMP1/SLC11A1* gene polymorphisms in Mexican mestizo patients with pulmonary tuberculosis // *Clin. Exp. Immunol.* 2007. Vol. 148, N 3. P. 469-477.
- [107] Vejbaesya S., Chierakul N., Luangtrakool P. et al. *NRAMP1* and *TNF-α* polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Thais // *Respirology.* 2007. Vol. 12, N 2. P. 202-206.
- [108] Sahiratmadja E., Wieringa F.T., van Crevel R. et al. Iron deficiency and *NRAMP1* polymorphisms (*INT4*, *D543N* and 3'UTR) do not contribute to severity of anaemia in tuberculosis in the Indonesian population // *Br. J. Nutr.* 2007. Vol. 98, N 4. P. 684-690.
- [109] Takahashi K., Hasegawa Y., Abe T. et al. *SLC11A1* (formerly *NRAMP1*) polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb).* 2008. Vol. 88, N 1. P. 52-57.
- [110] Abe T., Iinuma Y., Ando M. et al. *NRAMP1* polymorphisms, susceptibility and clinical features of tuberculosis // *J. Infect.* 2003. Vol. 46, N 4. P. 215-220.
- [111] Bellamy R., Ruwende C., Corrah T., et al. Variations of the *NRAMP 1* gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans // *New Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338, N 10. P. 640-644.
- [112] El Sahly H.M., Reich R.A., Dou S.J. et al. The effect of mannose binding lectin gene polymorphisms on susceptibility to tuberculosis in different ethnic groups // *Scand. J. Infect. Dis.* 2004. Vol. 36, N 2. P. 106-108.
- [113] Liu W., Cao W.C., Zhang C.Y. et al. *VDR* and *NRAMP 1* gene polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis among Chinese Han population: a case-control study // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004. Vol. 8, N 4. P. 428-434.
- [114] Roth D.E., Soto G., Arenas F. et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis // *J. Infect. Dis.* 2004. Vol. 190, N 5. P. 920-927.
- [115] Wilkinson R.J., Llewelyn M., Toossi Z. et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in West London: a case-control study // *Lancet.* 2000. Vol. 355. P. 618-621.

- [116] Wilkinson R.J., Patel P., Llewelyn M. et al. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL) -1 receptor antagonist and IL-1beta on tuberculosis // J. Exptl. Med. 1999. Vol. 189, N 12. P. 1863-1873.
- [117] Bellamy R., Ruwende C., Corrah T. et al. Assessment of the interleukin 1 gene cluster and other candidate gene polymorphisms in host susceptibility to tuberculosis // Tuber. Lung Dis. 1998. Vol. 79, N 2. P. 83-89.
- [118] Imangulova M.M., Bikmaeva A.R., Husnutdinova Je.K. Polimorfizm klastera gena interlejkina 1 u bol'nyh tuberkulezom legkih // Citokiny i vospalenie. 2005. Vol. 4, N 1. P. 36-41.
- [119] Akahoshi M., Nakashima H., Miyake K. et al. Influence of interleukin-12 receptor beta 1 polymorphisms on tuberculosis // Hum. Genet. 2003. Vol. 112, N 3. P. 237-343.
- [120] Tso H.W., Lau Y.L., Tam C.M. et al. Associations between IL12P polymorphisms and tuberculosis in the Hong Kong Chinese population // J. Infect. Dis. 2004. Vol. 190, N 5. P. 913-920.
- [121] Ma X., Reich R.A., Gonzalez O. et al. No evidence for association between the polymorphism in the 3' untranslated region of interleukin-12B and human susceptibility to tuberculosis // J. Infect. Dis. 2003. Vol. 188, N 8. P. 1116-1118.
- [122] Sahiratmadja E., Baak-Pablo R., de Visser A.W. et al. Association of polymorphisms in IL12/IFN-gamma pathway genes with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Indonesia // Tuberculosis (Edinb). 2007. Vol. 87, N 4. P. 303-311.
- [123] Moskalev A.V., Sbojchakov V.B. Infekcionnaja immunologija / Pod red. chl.-korr. RAMN prof. Ju. V. Lobzina. SPb.: Foliant, 2006. 171 p.
- [124] Pociot F., Molvig J., Wogensen L. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1p (IL-1P) gene correlates with IL-1P secretion in vitro // Eur. J. Clin. Invest. 1992. Vol. 22. P. 396-402.
- [125] Shabaldin A.V., Arefeva E.G., Borisov V.I. i dr. Associacija polimorfnyh variantov genov semejstva interlejkinaa-1 s rassejannym sklerozom // Molekul. immunol. i immunogenetika. 2007. N 5. P. 260-263.
- [126] Hajeer A.H. TNF-a gene polymorphism: clinical and biological implications / A.H. Hajeer, I.V. Hutchinson // Microscopy research and technique. 2000. Vol. 50. P. 216-228.
- [127] Areeshi M.Y., Mandal R.K., Panda A.K., Haque S. Vitamin D receptor apai gene polymorphism and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2014. Vol. 18, N 5. P. 323-329.
- [128] Joshi L., Ponnana M., Penmetsa S.R., Nallari P., Valluri V., Gaddam S. Serum vitamin D levels and VDR polymorphisms (BsmI and FokI) in patients and their household contacts susceptible to tuberculosis // Scandinavian journal of immunology. 2014. Vol. 79, N 2. P. 113-119.
- [129] Chen C., Liu Q., Zhu L., Yang H., Lu W. Vitamin D receptor gene polymorphisms on the risk of tuberculosis, a meta-analysis of 29 case-control studies // PLoS ONE. 2013. Vol. 8, N 12. Article ID e83843.
- [130] Wu Y.-J., Yang X., Wang X.-X. et al. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of tuberculosis: a meta-analysis of 15 studies // PLoS ONE. 2013. Vol. 8, N 6, Article ID e66944.
- [131] Sinaga B.Y., Amin M., Siregar Y., Sarumpaet S.M. Correlation between vitamin D receptor gene FOKI and BSMI polymorphisms and the susceptibility to pulmonary tuberculosis in an Indonesian batik-ethnic population // Acta Medica Indonesiana. 2014. Vol. 46, N 4. P. 275-282.
- [132] Delgado J.C., Baena A., Thim S., Goldfeld A.E. Ethnic-specific genetic associations with pulmonary tuberculosis // The Journal of Infectious Diseases. 2002. Vol. 186, N 10. P. 1463-1468.
- [133] Arji N., Busson M., Iraqi G. et al. Genetic diversity of TLR2, TLR4, and VDR loci and pulmonary tuberculosis in Moroccan patients // Journal of Infection in Developing Countries. 2014. Vol. 8, N 4. P. 430-440.

Т. А. Муминов, Г. А. Шопаева

С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университет, Алматы, Қазақстан

ЖҰҚПАЛЫ АУРУЛАРЫНА ҚАРАЙ ГЕНЕТИКАЛЫҚ БЕЙІМДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

Сведения об авторах:

Муминов Т.А. – профессор кафедры фтизиопульмонологии Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова, tamiminov@mail.ru

Шопаева Г.А. – профессор кафедры инфекционных болезней Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова