

## ГЕНОМНЫЕ ОСНОВЫ ПОДВЕРЖЕННОСТИ К ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

**И.А. Гончарова<sup>1</sup>, М.Б. Фрейдин<sup>1</sup>, А.А. Рудко<sup>1</sup>, О.В. Напалкова<sup>1</sup>, О.В. Колоколова<sup>2</sup>,  
Э.А. Ондар<sup>3</sup>, Л.Е. Дунаева<sup>4</sup>, Е.В. Белобородова<sup>4</sup>, В.П. Пузырев<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup> ГУ НИИ медицинской генетики Томского научного центра СО РАМН, Томск, Россия, e-mail: valery.puzurev@medgenetics.ru; <sup>2</sup> Томский военно-медицинский институт, Томск, Россия;

<sup>3</sup> Многопрофильная научная лаборатория по медико-биологическим проблемам при Министерстве здравоохранения Республики Тыва, Кызыл;

<sup>4</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

В статье представлено обобщение современных знаний о наследственных основах подверженности к таким инфекционным заболеваниям, как туберкулез, сальмонеллез, клещевой энцефалит, болезнь Лайма, вирусные гепатиты. На материале результатов собственных исследований и данных литературы показана важная роль изменчивости генома человека в формировании в популяциях групп лиц, подверженных и устойчивых к инфекционным заболеваниям. Высказывается точка зрения об общей наследственной основе предрасположенности к разным инфекционным патологиям, обусловленной общностью механизмов противоинфекционного иммунитета. Обсуждаются теоретические и практические перспективы исследований геномных основ подверженности к инфекционным болезням.

Общепризнано, что инфекционные агенты являются одним из главных факторов естественного отбора у человека. Впервые мысль об этом высказал Дж. Б.С. Холдейн в 1949 г., предположивший, что изменчивость глобиновых генов человека может быть следствием селекции на устойчивость к малярии (Haldane, 1949). Эта точка зрения была поддержана многочисленными близнецовыми, эпидемиологическими и современными молекулярно-генетическими исследованиями, показавшими, что не только малярия, но и многие другие распространенные инфекционные болезни являются важнейшим фактором повышения разнообразия генофонда человеческих популяций.

Сегодня не вызывает сомнений, что развитие инфекционного процесса определяется не только свойствами возбудителя (вирулентность, контагиозность, лекарственная устойчивость и т. д.), но и индивидуальными особенностями макроорганизма-хозяина (прежде всего способность давать адекватный иммунный ответ), которые являются отражением его генетической структуры (Frodsham, Hill, 2004).

Наследственная подверженность к инфек-

ционным 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 (Casanova, Abel, 2002).

Благодаря достижениям современной генетики человека, познание наследственной основы подверженности к инфекционным болезням у человека идет нарастающими темпами. Картированы многие локусы, в которых расположены гены подверженности к инфекционным заболеваниям, изучен полиморфизм и особенности экспрессии многих генов-кандидатов, разработаны модельные объекты. Поток публикаций по генетике подверженности к СПИДу, туберкулезу, малярии, кори, вирусным гепатитам, лейшманиозу и другим инфекционным заболеваниям имеет лавинообразный характер, увеличиваясь с каждым годом.

На протяжении последних пяти лет в ГУ

НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН ведутся работы по изучению наследственных основ подверженности к распространенным инфекционным заболеваниям. По-видимому, мы первые в России приступили к активной разработке этой проблематики с анализом не HLA-генов (Пузырев и др., 2002а–г). В статье представлена информация об успехах генетики инфекционных заболеваний, прежде всего тех, которые исследованы в нашем институте: туберкулез, сальмонеллез, вирусные гепатиты, клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма).

### Туберкулез и другие микобактериальные инфекции

Род *Mycobacterium* включает более 85 видов грам-положительных, в основном сапрофитных бактерий, живущих в почве, воде и других субстратах (Collins *et al.*, 1984). Для человека патогенными являются только три вида *M. tuberculosis*, *M. leprae* и *M. ulcerans*. Кроме того, ряд микобактерий, например, *M. microti*, *M. bovis* BCG, *M. avium* вызывают инфекционные заболевания у животных.

Наибольшее значение для человека среди микобактериальных заболеваний имеет туберкулез. Считается, что не менее 1/3 населения земного шара инфицировано *M. tuberculosis* (Bloom, Small, 1998). Большинство инфицированных не имеют симптомов клинического заболевания, однако каждый год в мире регистрируется не менее 8 млн новых случаев туберкулеза и 2 млн человек умирает от этой болезни. Родственное туберкулезу заболевание лепра (проказа), вызываемое *M. leprae*, поражает до 700 тыс. человек в год (Frodsham, Hill, 2004), в основном это в странах с тропическим климатом. *M. ulcerans* вызывает хронические кожные язвы. Это единственный вид паразитирующих микобактерий, растущий внеклеточно, и патогенез вызываемого им заболевания, видимо, связан с выделяемым токсином (van der Werf *et al.*, 1999).

Как *M. tuberculosis*, так и *M. leprae* являются внутриклеточными паразитами, заселяя шванновские клетки (*M. leprae*) и тканевые макрофаги (*M. leprae*, *M. tuberculosis*). Патогенез обоих заболеваний связан с клеточным им-

мунитетом, экспансией Т-лимфоцитов хелперов 1 типа, секрецией интерлейкина-12 (ИЛ-12) и интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ). В целом микобактериальные болезни являются мультифакторными (полигенными); в основе предрасположенности к ним лежит неблагоприятное сочетание «нормальных» аллельных вариантов генов. Однако относительно недавно были описаны наследственные дефекты факторов противомикробного иммунитета, которые приводят к нетипичным моногенным формам микобактериальной и сальмонеллезной инфекции у человека, когда развивается заболевание на такие в норме непатогенные или слабопатогенные бактерии, как *M. bovis* BCG, *M. marinum*, *M. smegmatis*, *M. avium*, *Salmonella enterica* и другие. Сегодня в мире известно чуть более 150 случаев таких инфекций и все они связаны с дефектами синтеза и сигнальной функции ИФН- $\gamma$  (van de Vosse *et al.*, 2004). Эти нарушения обусловлены точечными мутациями в генах *IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*. Описано более 50 таких мутаций, они проявляются по аутосомному типу с полной или частичной пенетрантностью (Ottenhoff *et al.*, 2005). Как правило, люди с этими генетическими дефектами заболевают тяжелой формой нетипичной бактериальной или вирусной инфекции и умирают в раннем возрасте.

На сегодняшний день в разных популяциях мира показаны ассоциации туберкулеза и лепры более чем с 20 генами (табл. 1) и проведено 8 исследований по анализу сцепления, в том числе 4 полногеномных скрининга (табл. 2), показавших десятков хромосомных регионов, несущих гены подверженности к микобактериальным болезням.

Среди генов-кандидатов туберкулеза очень привлекателен *SLC11A1* (ранее *NRAMP1*), впервые открытый и исследованный при анализе чувствительных и устойчивых к микобактериальной инфекции линий мышей. Лocus этого гена получил у животных три альтернативных названия: *Bcg*, *Ity* или *Lsh*, а сам ген обозначен *Nramp1* (Natural resistance associated macrophage protein 1) (Gros *et al.*, 1981; Vidal *et al.*, 1995). Установлено, что у мышей предрасположенность к развитию туберкулеза может быть связана с единственным вариантом этого гена. Вскоре на хромосоме 2q35 у человека был открыт ортоло-

Таблица 1

Гены, для которых показана ассоциация с туберкулезом или лепрой  
(по: Frodsham, Hill, 2004; Ottenhoff *et al.*, 2005)

Ген (белковый продукт)	Заболевание
<i>HLA-DQ/DR</i> (лейкоцитарные антигены II класса)	Туберкулез, лепра
<i>VDR</i> (рецептор к витамину D)	Туберкулез, лепра
<i>IFNG</i> (ИФН- $\gamma$ )	Туберкулез, лепра
<i>SLC11A1</i> (NRAMP1, катионный транспортер)	Туберкулез, лепра
<i>IL10</i> (ИЛ-10)	Туберкулез, лепра
<i>TAP</i> (транспортер, ассоциированный с процессингом антигенов)	Туберкулез, лепра
<i>TLR2</i> (Toll-like рецептор 2)	Туберкулез, лепра
<i>TNFA</i> (фактор некроза опухолей)	Туберкулез, лепра
<i>IL8</i> (ИЛ-8)	Туберкулез
<i>MBL</i> (манноза-связывающий лектин)	Туберкулез
<i>IL1RA</i> (рецепторный антагонист ИЛ-1)	Туберкулез
<i>IL1B</i> (ИЛ-1 $\beta$ )	Туберкулез
<i>P2RX7</i> (P2 $\times$ 7 рецептор)	Туберкулез
<i>IL12RB1</i> ( $\beta$ 1-субъединица рецептора к ИЛ-12)	Туберкулез
<i>IL12B</i> (p40 субъединица ИЛ-12)	Туберкулез
<i>CYP2E1</i> (цитохром P450)	Туберкулез
<i>TRGC2</i> (C $\gamma$ 2 рецептор Т-клеток)	Лепра
<i>HSP70-1</i> (белок теплового шока 70-1)	Лепра
<i>LAMA2</i> (ламелин- $\alpha$ 2)	Лепра
<i>PARK2</i> (паркин 2)	Лепра
<i>PACRG</i> (паркин-корректор)	Лепра

гичный ген, NRAMP1, названный впоследствии *SLC11A1* (Cellier *et al.*, 1994). Кодированный им белок принадлежит к семейству транспортеров катионов металлов. Он экспрессируется на мембранах фаголизосом и, регулируя ионный гомеостаз, определяет выживаемость микобактерий внутри макрофагов (Gruenheid *et al.*, 1997).

Интересно, что у микобактерий существует гомологичный ген, *Mramp1*, продукт которого противодействует NRAMP1, выкачивая ионы металлов из фаголизосом (Arganoff *et al.*, 1999). Есть гипотеза, что вероятность микобактерии выжить в макрофаге обусловлена балансом ионов, определяемым совместной работой белков NRAMP1 и *Mramp1*.

Ген *SLC11A1* высоко изменчив, найдено около десятка его однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), активно изучаемых в разных популяциях на предмет ассоциаций с туберкуле-

зом и лепрой (Liu *et al.*, 1995). Результаты этих исследований противоречивы. Так, показана ассоциация SNP гена *SLC11A1* с туберкулезом в Гамбии, Гвинее-Конакри, Корее, Японии и других странах (Bellamy *et al.*, 1998; Cervino *et al.*, 2000; Ryu *et al.*, 2000; Shirakawa, Kishi, 2000), но не в Марокко и Дании (Soborg *et al.*, 2002; Baghdadi *et al.*, 2003).

Активно исследуют в связи с туберкулезом 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 и лепрой (Bellamy *et al.*, 1999; Hoal-Van Helden *et al.*, 1999; Wilkinson *et al.*, 2000; El Sahly *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2004). Согласованность результатов исследования этих генов довольно велика и, по-видимому,

Таблица 2

Характеристика опубликованных анализов сцепления для туберкулеза и лепры у человека

Болезнь	Выборка	Тестируемый хромосомный участок	Показано сцепление	Ссылка
Туберкулез	92 семьи (Гамбия)	Полногеномное исследование	15q, Xq	Bellamy <i>et al.</i> , 2000
	1 расширенная родословная (86 аборигенов Канады)	2q35, 6p21	2q35, эффект главного гена для региона	Greenwood <i>et al.</i> , 2000
	92 семьи (Гамбия)	15q11-13	15q11-13	Cervino <i>et al.</i> , 2002
	92 семьи (Гамбия)	17q11-q21	17q11-q21	Jamieson <i>et al.</i> , 2004
	38 семей (Бразилия)	Полногеномное исследование	10q26.13, 11q12.3, 20p12.1	Miller <i>et al.</i> , 2004
Лепра	224 семьи (Индия)	Полногеномное исследование	10p13	Siddiqui <i>et al.</i> , 2001
	86 и 208 семей (Вьетнам)	Полногеномное исследование	6q25, 10p13	Mira <i>et al.</i> , 2003
	72 семьи (Бразилия)	17q11-q21	17q11-q21	Jamieson <i>et al.</i> , 2004
	71 семья (Бразилия)	Полногеномное исследование	6p21.32, 17q22, 20p13	Miller <i>et al.</i> , 2004

можно говорить о том, что они действительно являются генами подверженности к туберкулезу и лепре.

Другие гены-кандидаты микобактериальных заболеваний изучены не столь систематически и в небольшом количестве этнических групп. По-видимому, в ближайшем будущем стоит ожидать «взрыва» ассоциативных исследований этих и других генов с микобактериальными заболеваниями.

Интересно отметить положительный результат анализа ассоциаций SNP генов *IL12RB1* и *IL12B* с туберкулезом в Японии и Китае (Akahoshi *et al.*, 2003; Tso *et al.*, 2004). 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.

Исследования наследственной основы подверженности к туберкулезу в НИИ медицинской генетики были сосредоточены на анализе SNP генов *SLC11A1* (*NRAMP1*), *VDR*, *IL1B*, *IL1RA* и *IL12B* в популяциях тувинцев и русских (Пузырев и др., 2002в, г; Рудко и др., 2004).

Был использован дизайн «случай–контроль» и проанализирована связь полиморфизма генов с заболеванием, тяжестью его течения и вариацией клинически и патогенетически значимых количественных и качественных признаков. Как у русских, так и у тувинцев не показано ассоциации этих генов с туберкулезом, однако установлена связь изученных SNP с тяжестью течения заболевания, рентгенологическими показателями (количественные и качественные характеристики поражения легких), цитологическими и биохимическими параметрами крови. Эти данные говорят о том, что полиморфизм генов *SLC11A1*, *VDR*, *IL1B*, *IL1RA* и *IL12B* у тувинцев и русских, видимо, не вносит существенного вклада в развитие туберкулеза как такового, но может определять особенности течения заболевания, его эндофенотипы.

### Сальмонеллез

Сальмонеллез, так же, как и туберкулез, – внутриклеточная инфекция. Это заболевание вызывается бактериями рода *Salmonella* и является одной из наиболее распространенных в мире форм кишечной инфекции.

Генетический контроль сальмонеллезной инфекции также полигенный в общей популяции, хотя и описаны редкие моногенные формы заболевания у человека и известны линии экспериментальных животных с менделирующей подверженностью к сальмонеллезу.

У мышей и других животных предрасположенность к сальмонеллезной инфекции определяется вариантами генов *Nramp1*, *Tlr4*, *Nos2*, *Tnf*, *Ifng*, *Il12* и некоторых других (Roy, Malo, 2002), в том числе недавно открытого гена *Sall1* (Wigley, 2004). Белковые продукты этих генов включены в иммунитет против внутриклеточных бактерий. Систематических исследований подверженности к сальмонеллезу у человека пока не проведено. В литературе найдено единственное исследование по анализу ассоциации SNP гена *SLC11A1* (*NRAMP1*) с предрасположенностью к брюшному тифу, вызываемому *Salmonella*, в южной части Вьетнама (Dunstan *et al.*, 2001). Ассоциации генной изменчивости с заболеванием в этом исследовании не показаны.

Нами впервые в России проведено изучение ассоциации SNP генов *SLC11A1* и *IL12B* с сальмонеллезом у русских жителей г. Томска (Рудко и др., 2002, 2003). Так же, как и в исследовании вьетнамской популяции, не показано связи изменчивости гена *SLC11A1* с заболеванием, однако установлена статистически значимая связь полиморфизма 1188A/C гена *IL12B* с сальмонеллезом: «мутантный» аллель 1188С чаще встречался у больных ( $P < 0,05$ ). На сегодняшний день, по-видимому, это единственная известная ассоциация генетического полиморфизма с инфекцией, вызываемой *Salmonella* у человека. По-видимому, дальнейшие работы по выяснению генетической основы сальмонеллеза, включающие позиционное и кандидатное картирование и ассоциативные исследования, в ближайшем будущем прольют свет на наследственную природу этого заболевания. Учитывая сходную основу патогенеза туберкулеза и сальмонеллеза, следует ожидать перекрытие генетических основ обоих заболеваний. Об этом свидетельствует также то, что у модельных животных с сальмонеллезной инфекцией связаны гены, которые ассоциированы с микобактериальными болезнями.

### Клещевой энцефалит и болезнь Лайма

Значительная группа инфекционных заболеваний человека имеет природные резервуары – они заселяют внутренние органы животных и насекомых и передаются человеку через укусы. Такие заболевания называют трансмиссивными, природно-очаговыми. Клещевой энцефалит (КЭ) и болезнь Лайма (БЛ) являются яркими примерами трансмиссивных заболеваний. В России природным резервуаром вируса КЭ и спирохеты *Borellia burgdorferi*, вызывающей БЛ, являются иксодовые клещи. Ареал этих животных в России охватывает Сибирь и Дальний Восток, однако в последние годы сообщается о значительном расширении географической области расселения иксодовых клещей на европейскую часть России (Матущенко, Ястребов, 1998).

Биологическая природа КЭ и БЛ различна, первое заболевание вызывается вирусом, второе – бактерией. Однако ввиду наличия для этих микроорганизмов общего резервуара (клеща), зачастую КЭ и БЛ поражают одного человека одновременно, вызывая микст-инфекцию. На территории России практически все очаги БЛ и КЭ являются сопряженными.

Патогенез КЭ и БЛ основан на реализации клеточного и гуморального иммунитета с вовлечением CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов, а также В-клеток, секретирующих антитела. В развитии обоих заболеваний, по-видимому, большую роль играют такие факторы, как ИЛ-2, ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ . Исходя из этого, можно предположить, что в формировании наследственной предрасположенности КЭ и БЛ могут принимать участие гены, кодирующие эти цитокины, а также их рецепторы.

Систематических исследований наследственной составляющей подверженности к КЭ в мире пока не проведено, хотя показаны ассоциации заболевания с некоторыми антигенами HLA. В частности у больных КЭ по сравнению со здоровыми существенно чаще встречаются антигены HLA-A2, A3, A28, B16, B18 и реже – антигены A1, A9, Bw19, B22, B27, B35 (Коненков, 1999). В отличие от России КЭ не является актуальной медицинской проблемой в западных странах и США, поэтому масштабных генетических исследований по картированию

генов подверженности к этому заболеванию и анализу ассоциаций генетических маркеров с КЭ и особенностями его течения нет.

Пожалуй, первые современные работы по изучению наследственной составляющей подверженности к КЭ у человека, в которых проанализированы не HLA-гены, проведены в НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН: изучена ассоциация трех SNP гена *SLC11A1*, полиморфизма 1188A/C гена *IL12B* и вариантов генов *IL1B* и *IL1RA* с заболеванием у 101 больного КЭ и 117 здоровых русских жителей г. Томска. Сравнение частоты аллелей и генотипов в этих группах не показали сколько-нибудь заметной связи изученных генных вариантов с заболеванием. Однако установлена ассоциация SNP генов *SLC11A1*, *IL1B* и *IL1RA* с уровнем антигенной нагрузки вируса КЭ, нарастанием титра IgM и IgG. Эти данные свидетельствуют, что исследованные гены сами по себе не определяют подверженность к КЭ, но участвуют в формировании особенностей гуморального иммунитета, которые детерминируют клинический фенотип заболевания, его тяжесть.

В отличие от КЭ известен ряд современных генетических исследований по выяснению наследственных основ БЛ. Эти работы выполнены в основном на модельных животных и посвящены главным образом изучению хронического Лайм-артрита. Так, показано, что центральным регулятором патогенеза экспериментального артрита у мышей может быть ген *Rag* (рекомбиназа-активирующий ген) (Brown *et al.*, 1999). Установлен возможный вклад изменчивости генов цитокинов *Il10*, *Il11* и *Il12* в формирование тяжести течения Лайм-артрита, степени повреждения суставов и воспалительного процесса (Brown *et al.*, 1999; Anguita *et al.*, 1999). Идентифицировано несколько локусов количественного признака (QTL), где расположены гены, управляющие тяжестью течения артрита и особенностями гуморального иммунного ответа при БЛ у мышей: увеличение размеров суставов связано с локусами на 4-й и 5-й хромосомах, степень поражения тканей связана с регионами на 5-й и 11-й хромосомах, уровень циркулирующих иммуноглобулинов при боррелиозной инфекции связан с генами на 6-, 9-, 11-, 12- и 17-й хромосомах (Weis *et al.*, 1999; Popper *et al.*, 2001). Наконец, у мыши идентифицирован ген

остеопонтина, *Opn*, расположенный на 5-й хромосоме, регулирующий тяжесть Лайм-артрита (Potter *et al.*, 2002). Этот ген интересен тем, что включает процесс ремоделирования суставной ткани при воспалении и регулирует продукцию ИЛ-10 и ИЛ-12.

За исключением работ, проведенных в нашем институте, генетические исследования БЛ у человека пока не известны. Нами изучен полиморфизм *SLC11A1*, *IL12B*, *IL1B* и *IL1RA* у 117 больных БЛ в сравнении со 117 здоровыми индивидами. Как и в случае КЭ, не показано связи изученных генных вариантов с заболеванием как таковым, однако отмечена их ассоциация с рядом клинических количественных фенотипов у больных. Так, полиморфизм D543N гена *SLC11A1* связан с уровнем амилазы, 469+14G/C – с уровнем моноцитов, 1465-85G/A – с титром боррелиозного антигена и титром IgG. Полиморфизм +3953A1/A2 гена *IL1B* также связан с уровнем IgG, а трансверсия 1188A/C гена *IL12B* и VNTR полиморфизма гена *IL1RA* – с уровнем лейкоцитов у больных. Эти данные свидетельствуют, что исследованные гены, как и при КЭ, играют существенную роль в формировании клинических особенностей течения БЛ, но не связаны с заболеванием *per se*.

Таким образом, уже сейчас можно говорить о важности генетических факторов в детерминации особенностей КЭ и БЛ, однако, учитывая ограниченность наших собственных исследований, а также недостаток данных литературы, трудно сказать, какие именно гены имеют здесь наибольшее значение.

## Вирусные гепатиты

Вирусные гепатиты (ВГ), особенно формы, вызываемые вирусами гепатита В и С (HBV и HCV соответственно), являются распространенными и тяжелыми инфекционными заболеваниями. В России за последние три года зарегистрировано более 1,1 миллиона вновь заболевших гепатитами В и С (Ивашкин и др., 2004), так что для нашей страны, да и во всем мире эти болезни представляют большую социальную и медицинскую проблему. В ходе многочисленных исследований накоплен значительный объем данных о патогенезе и клинических проявлениях ВГ, об особенностях

возбудителей, строения их геномов, функции их генов, стратегиях обхода иммунного надзора макроорганизма-хозяина (Taylor *et al.*, 2000). Кроме того, накапливаются данные и роли генетических факторов организма человека в развитии ВГ.

В настоящее время изучена ассоциация полиморфизма примерно 20 генов-кандидатов с ВГ, особенностями течения этих заболеваний и их осложнениями (табл. 3). Среди них гены цитокинов (*TNFA*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TGFB*, *IFNA*, *IFNG*, *CCR5*, *RANTES*), противоинфекционного

иммунитета (*NRAMP1*, *MBL*) и другие. Наибольшее количество воспроизводимых ассоциаций в этих исследованиях получено для генов *IL10* и *TNFA*, которые также связаны с туберкулезом и другими инфекционными болезнями.

Заслуживает внимания масштабное исследование по анализу экспрессии 6000 генов у больных гепатоцеллюлярной карциномой, вызванной гепатитами В и С (Iizuka *et al.*, 2002). Было выявлено около 30 генов, экспрессия которых значительно выше у больных гепатоцеллюлярной карциномой при гепатите В по

Таблица 3

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

Ген (белковый продукт)	Патология или фенотип	Ссылка
<i>TNFA</i> (ФНО- $\alpha$ )	ВГ-В, ВГ-С	Powell <i>et al.</i> , 2000; Wang, 2003
<i>TNFB</i> (ФНО- $\beta$ )	ВГ-С	Goyal <i>et al.</i> , 2004
<i>IL1B</i> (ИЛ-1 $\beta$ )	ВГ-С	Bahr <i>et al.</i> , 2003
<i>IL1RA</i> (рецепторный антагонист ИЛ-1)	Прогрессия до цирроза при ВГ-С	Bahr <i>et al.</i> , 2003
<i>IL6</i> (ИЛ-6)	ВГ-С, персистенция вируса, тяжесть течения	Barrett, 2003
<i>IL10</i> (ИЛ-10)	ВГ-С, ответ на терапию, исход заболевания	Vidigal <i>et al.</i> , 2002; Lio <i>et al.</i> , 2003; Knapp <i>et al.</i> , 2003; Wang <i>et al.</i> , 2003
<i>MBL</i> (манноза-связывающий лектин)	ВГ-В, персистенция вируса	Wang <i>et al.</i> , 2003
<i>MPO</i> (миелопероксидаза)	ВГ-С, фиброз печени	Reynolds <i>et al.</i> , 2002
<i>MXA</i> (ген устойчивости к миксовирусам)	Ответ на терапию при ВГ-В; исход ВГ-С	Knapp <i>et al.</i> , 2003
<i>OAS1</i> (2, 5-олиго-аденилатсинтетаза)	Исход ВГ-С	Knapp <i>et al.</i> , 2003
<i>PKR</i> (РНК-зависимая протеинкиназа)	Исход ВГ-С	Knapp <i>et al.</i> , 2003
<i>APOE</i> (аполипо-протеин Е)	Исход ВГ-С	Toniutto <i>et al.</i> , 2004
<i>NRAMP1</i> (катионный транспортер)	ВГ-С, прогрессия фиброза печени	Romero-Gomez <i>et al.</i> , 2004
<i>RANTES</i> (хемокин)	Воспаление печени при ВГ	Promrat <i>et al.</i> , 2003
<i>CCR5</i> (хемокиновый рецептор 5)	ВГ-С, ответ на терапию	Promrat <i>et al.</i> , 2003
<i>TGFB</i> (трансформирующий фактор роста-1 $\beta$ )	ВГ-С, персистенция вируса, тяжесть фиброза печени	Tambur <i>et al.</i> , 2001
<i>IFNG</i> (ИФН- $\gamma$ )	ВГ-В, ВГ-С	Tambur <i>et al.</i> , 2001
<i>IFNA</i> (ИФН- $\alpha$ ) 9p22	ВГ-В, ответ на терапию	King <i>et al.</i> , 2002
<i>AT</i> (ангиотензиноген)	ВГ-С, тяжесть фиброза печени	Powell <i>et al.</i> , 2000
<i>HFE</i> (Протеин наследственного гемохроматоза)	ВГ-С, тяжесть фиброза печени	Martinelli <i>et al.</i> , 1999

сравнению с гепатитом С. Среди них были гены импринтинга (*H19* и *IGF2*) и транскрипционных регуляторов (*MAP2K4*, *MAP2K5*, *SF1*, *SIAHBP1*, *MYOG*), а также гены, вовлеченные в процесс метастазирования (*MMP9*, *VEGF*). 52 гена показали повышенную экспрессию у больных гепатоцеллюлярной карциномой при гепатите С, включая целый кластер генов детоксикации ксенобиотиков (*MT1E*, *MT1H*, *ADH1B*, *ADH4*, *CYP2A7*, *CYP2E*) и многие гены иммунного ответа (*CIS*, *IFI27*, *C6*, *ISG15*, *SAA4*, *PIGR* и т. д.) Поскольку клетки здоровой печени также показывают высокий уровень мРНК генов детоксикации ксенобиотиков, вероятно, что при гепатите В, когда экспрессия этих генов низкая, печень более восприимчива к различного рода ксенобиотикам и канцерогенам. Повышенная экспрессия генов иммунного ответа, особенно генов рецепторов натуральных киллеров и генов, активируемых интерфероном (*IFI27*, *OAS1*, *ISG15*, *IFIT4*), у больных гепатоцеллюлярной карциномой при гепатите С показывает, что этот тип заболевания непосредственно связан с хроническим воспалением. Эти данные свидетельствуют о сложности генетической структуры подверженности к ВГ у человека, а также о том, что несмотря на сходство патогенеза, разные формы этих заболеваний имеют разную генетическую основу.

Исследования наследственных основ подверженности к ВГ в НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН сосредоточены на генах *IL4*, *IL4RA*, *IL12B* и *SLC11A1* (*NRAMP1*). Интерес к этим генам в связи с ВГ обусловлен тем, что они принимают активное участие в процессах воспаления, а также играют важную роль в клеточном и гуморальном иммунитете, в том числе при инфекционной патологии. Нами проведено сравнение частоты аллелей и генотипов по SNP этих генов у 61 больного ВГ (ВГ-С – у 43 человек, ВГ-В – у 12 человека, сочетанное инфицирование – у 6 человек) и у 128 здоровых лиц. В результате исследования показана ассоциация с ВГ полиморфизмов генов *IL4* (-589C/T) и *SLC11A1* (D543N): у больных частота «мутантных» аллелей -589C и 543N была статистически значимо выше, чем у здоровых ( $P = 0,002$  и  $0,050$  соответственно).

Кроме того, установлена связь полиморфизма Ile50Val гена *IL4RA* с вариантами ос-

ложнения ВГ – фиброза печени: отмечено статистически значимое накопление гетерозигот 50Ple/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) (Гончарова и др., 2005). Причем эта ассоциация не зависела от этиологии ВГ (В или С), генотипических особенностей вирусов и длительности заболевания. На основании этих данных можно предположить, что при заболевании ВГ носители гетерозиготного генотипа по маркеру гена *IL4RA* будут иметь повышенный риск развития фиброза печени.

Таким образом, как собственные исследования, так и данные литературы свидетельствуют, что подверженность к ВГ у человека генетически детерминирована. По-видимому, важную роль в этом играют гены иммунного ответа и воспаления. Кроме того, генотип человека имеет существенное значение в формировании осложнений при ВГ, таких, как фиброз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. И здесь важными оказываются как гены воспаления, так и гены, кодирующие ферменты биотрансформации ксенобиотиков, и другие факторы.

### Заключение

Безусловно, в одном, даже большом, обзоре трудно всесторонне осветить столь обширную тему, как генетика инфекционных заболеваний. Это очень значительная область современных исследований. В частности, огромное количество публикаций посвящено таким, не отмеченным в этой статье, заболеваниям, как СПИД и малярия. Эти болезни являются социально значимыми, поскольку поражают огромное количество людей во всем мире, и интерес исследователей к ним особенно велик. Однако накапливаются генетические работы и по таким менее распространенным заболеваниям, как лейшманиоз, шистосомоз и другие паразитарные и глистные инвазии, стафилококковые инфекции, вирусные заболевания дыхательных путей и т. д.

Несмотря на филогенетическое разнообразие инфекционных агентов, вызывающих эти болезни, генетические исследования показы-

вают значительную общность наследственной основы подверженности к ним. По-видимому, 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 (Ройт и др., 2000).

Механизмы, определяющие связь генотипа или аллеля и фенотипа инфекционных болезней, во многих случаях не ясны и их расшифровка требует технических и идейных усилий. Значительные успехи в понимании этих механизмов достигнуты в связи с завершением проекта «Геном человека», в рамках которого картированы и секвенированы большинство генов *Homo sapiens*, в том числе и те, которые ответственны за противоинфекционный иммунитет. Возможно, лучшее понимание проблемы гено-фенотипических взаимосвязей применительно к инфекционным болезням появится по мере развития новых направлений исследований: транскриптомики, протеомики, феномики.

Инфекционные болезни с точки зрения фундаментальной генетики представляют огромный интерес прежде всего потому, что для них всегда известен внешний фактор (этиологический агент), детерминирующий развитие фенотипа на фоне определенного генотипа. Поэтому 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 Нил Риш (Neil Risch) назвал в числе приоритетных областей генетики мультифакторных заболеваний и генетики человека в целом, которые будут наиболее активно разрабатываться в ближайшем будущем (Risch, 2005).

Кроме того, ясно, что 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 в терминах генетического полиморфизма, генотипического и аллельного набора у отдельного индивида может стать основой предиктивного молекулярного тестирования индивидуальной предрасположенности к отдельным инфекциям.

В заключение хотелось бы отметить вклад российских исследований в генетику инфекционных заболеваний у человека. Кроме нашего института, активные работы в этом направлении ведут в Институте биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (Уфа), в НИИ клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск), а также в Медико-генетическом научном центре РАМН (Москва).

Уфимские коллеги сосредоточили свое внимание на изучении вклада генной изменчивости в развитие туберкулеза. В частности ими показана ассоциация полиморфизма генов *TNFA*, *CYP2E1* и *NRAMP1* с инфильтративной формой заболевания (Бикмаева и др., 2002, 2004; Имангулова и др., 2004). Исследователями из НИИ клинической иммунологии опубликован ряд работ, посвященных анализу связи полиморфизма генов цитокинов (*IL2*, *IL4*, *IL10*, *TNFA*) с подверженностью к таким инфекциям, как ВИЧ и вирусные гепатиты (Коненков, Смольникова, 2002; Авдошина, Коненков, 2004). Особо следует отметить работы, выполняемые в Медико-генетическом научном центре. Эти исследования сосредоточены на оценке связи полиморфизма биохимических маркеров крови (*HP*, *GC*, *TF*, *PI* и др.) с риском развития туберкулеза, а также на попытках оценить их прогностический потенциал в отношении диагностики заболевания и эффективности его лечения (Сергеев и др., 2003). Установлено, что использование указанных полиморфных маркеров позволяет с высокой вероятностью (до 76 %) дискриминировать больных туберкулезом по эффективности лечения, а также прогнозировать риск развития заболевания с вероятностью до 67 %.

Вероятно, эти работы являются единственным пока примером приложения генетических данных к клинике инфекционных заболеваний.

Таким образом, несмотря на объективные и субъективные трудности развития российской науки, исследования генетики подверженности к инфекционным заболеваниям в нашей стране ведутся на достаточно высоком уровне. Хочется надеяться, что в ближайшем будущем к разработке этой интересной проблематики подключатся и другие исследовательские коллективы России.

### Литература

- Авдошина В.В., Коненков В.И. Аллельный полиморфизм генов цитокинов при хроническом вирусном гепатите С // Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты / Под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. Новосибирск: Наука, 2004. С. 38–42.
- Бикмаева А.Р., Сибиряк С.В., Валиахметова Д.Х., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей- $\alpha$  у больных инфильтративным туберкулезом легких и в популяциях Башкортостана // Молекуляр. биология. 2002. Т. 36. № 5. С. 784–787.
- Бикмаева А.Р., Сибиряк С.В., Хуснутдинова Э.К. Инсерционный полиморфизм гена *CYP2E1* у больных инфильтративным туберкулезом легких и в популяциях Республики Башкортостан // Молекуляр. биология. 2004. Т. 38. № 2. С. 239–243.
- Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Дунаева Л.Е. и др. Анализ связи полиморфизма *Ile50Val* гена рецептора интерлейкина-4 (IL4RA) с хроническим вирусным гепатитом // Молекуляр. биология. 2005. Т. 39. № 3. С. 379–383.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Грязин А.Е. Механизмы устойчивости вируса гепатита С к противовирусным препаратам // Мол. медицина. 2004. № 2. С. 18–23.
- Имангулова М.М., Бикмаева А.Р., Хуснутдинова Э.К. Исследование полиморфных локусов D543N и 3'-UTR гена *NRAMP1* у больных инфильтративным туберкулезом легких в Башкортостане // Мед. генетика. 2004. Т. 4. № 8. С. 376–379.
- Коненков В.И. Медицинская и экологическая иммуногенетика. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1999. 250 с.
- Коненков В.И., Смольникова М.В. Полиморфизм промоторных регионов генов интерлейкинов 4 и 10 и фактора некроза опухолей-альфа у ВИЧ-инфицированных // Бюл. эксперим. биол. медицины. 2002. Т. 133. № 4. С. 449–421.
- Матушенко А.А., Ястребов В.К. Эпидемиологическая ситуация по природноочаговым инфекциям в Российской Федерации // Тез. докл. Всероссийской научно-практической конференции «Природноочаговые инфекции в России: современная эпидемиология, диагностика, тактика защиты населения». Омск, 1998. С. 3–6.
- Пузырев В.П., Никитин Д.Ю., Напалкова О.В. Ген *NRAMP1*: структура, функция и инфекционные болезни человека // Мол. генет. микробиол. вирусол. 2002а. № 3. С. 34–40.
- Пузырев В.П., Стрелис А.К., Фрейдин М.Б. и др. Анализ взаимосвязи полиморфизмов генов *NRAMP1* и *IL12 p40* с клиническим туберкулезом // Сб. науч. трудов научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии во фтизиатрии» (г. Томск, 28–29 января 2002 г.) Томск, 2002б. С. 86–88.
- Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. и др. Анализ взаимосвязи полиморфных маркеров генов *NRAMP1* и *IL12 p40* и туберкулеза // Мед. генетика. 2002в. Т. 1. № 1. С. 44–46.
- Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. и др. Полиморфизм генов-кандидатов подверженности к туберкулезу у славянского населения Сибири: пилотное исследование // Молекуляр. биология. 2002. Т. 36. № 5. С. 788–791.
- Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000. 592 с.
- Рудко А.А., Никитин Д.Ю., Фрейдин М.Б. и др. Полиморфизм генов *NRAMP1* и *IL12B* при туберкулезе и сальмонеллезе у жителей г. Томска // Генетика человека и патология: Сб. науч. трудов / Под ред. В.П. Пузырева. Вып. 6. Томск: Печатная мануфактура, 2002. С. 165–169.
- Рудко А.А., Ондар Э.А., Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Генетика подверженности к туберкулезу у тувинцев // Вестн. этнич. медицины. 2004. Т. 1. № 1. С. 17–21.
- Рудко А.А., Фрейдин М.Б., Никитин Д.Ю. и др. Исследование полиморфизма генов *NRAMP1* и *IL12B* при туберкулезе и сальмонеллезе у жителей г. Томска // Мед. генетика. 2003. Т. 2. № 1. С. 32–34.
- Сергеев А.С., Агапова Р.К., Богадельникова И.В., Перельман М.И. Использование дискретных признаков в дискриминантном анализе при диагностике туберкулеза легких и при классификации больных с различной эффективностью лечения по распределению полиморфизмов в девяти кодоминантных локусах – *HP*, *GC*, *TF*, *PI*, *PGM1*, *GLO1*, *C3*, *ACP1* и *ESD* // Генетика. 2003. Т. 39. № 7. С. 996–1002.
- Akahoshi M., Nakashima H., Miyake K. *et al.* Influence of interleukin-12 receptor beta1 polymorphisms

- on tuberculosis // *Hum. Genet.* 2003. V. 112. P. 237–243.
- Anguita J., Barthold S.W., Samanta S. *et al.* Selective anti-inflammatory action of interleukin-11 in murine Lyme diseases: arthritis decreases while carditis persists // *J. Infect. Dis.* 1999. V. 179. P. 734–737.
- 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. V. 190. P. 717–724.
- Baghdadi J. El., Remus N., Benslimane A. *et al.* Variants of the human *NRAMP1* gene and susceptibility to tuberculosis in Morocco // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2003. V. 7. P. 599–602.
- 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. V. 23. P. 420–425.
- Barrett S., Collins M., Kenny C. *et al.* Polymorphisms in tumour necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, interleukin-6, interferon-gamma, and outcome of hepatitis C virus infection // *J. Med. Virol.* 2003. V. 71. P. 212–218.
- Bellamy R., Beyers N., McAdam K.P.W.J. *et al.* Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: a genome-wide scan // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. P. 8005–8009.
- Bellamy R., Ruwende C., Corrah T. *et al.* Variations in the *NRAMP1* gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans // *New Engl. J. Med.* 1998. V. 338. P. 640–644.
- Bellamy R., Ruwende C., Corrah T. *et al.* Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene // *J. Infect. Dis.* 1999. V. 179. P. 721–724.
- Bloom B.R., Small P.M. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis* // *New Engl. J. Med.* 1998. V. 338. P. 677–678.
- Brown J.P., Zachary J.F., Teuscher C. *et al.* Dual role of Interleukin-10 in murine Lyme diseases: regulation of arthritis severity and host defense // *Infect. Immunity.* 1999. V. 67. P. 5142–5150.
- Casanova J.-L., Abel L. Genetics dissection of immunity to mycobacteria: the human model // *Ann. Rev. Immunol.* 2002. V. 20. P. 581–620.
- 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. V. 180. P. 1741–1752.
- Cervino A.C.L., Lakiss S., Sow O., Hill A.V.S. Allelic association between the *NRAMP1* gene and susceptibility to tuberculosis in Guinea-Conakry // *Ann. Hum. Genet.* 2000. V. 64. P. 507–512.
- Cervino A.C.L., Lakiss S., Sow O. *et al.* Fine mapping of a putative tuberculosis-susceptibility locus on chromosome 15q11-13 in Africans families // *Hum. Mol. Genet.* 2002. V. 11. P. 1599–1603.
- Collins C.H., Grange J.M., Yates M.D. Mycobacteria in water // *J. Appl. Bacteriol.* 1984. V. 57. P. 193–211.
- Dunstan S.J., Ho V.A., Duc C.M. *et al.* Typhoid fever and genetic polymorphisms at the natural resistance-associated macrophage protein 1 // *J. Infect. Dis.* 2001. V. 183. P. 1156–1160.
- 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. V. 36. P. 106–108.
- Frodsham A.J., Hill A.V.S. Genetics of infectious disease // *Hum. Mol. Genet.* 2004. V. 13. Rev. Issue 2. R187–R194.
- 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. V. 72. P. 60–65.
- Greenwood C.M., Fujiwara T.M., Boothroyd L.J. *et al.* Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including *NRAMP1*, in a large Canadian family // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 67. P. 405–416.
- Gros P., Scamene E., Forget A. Genetic control of natural resistance to *Mycobacterium bovis* (BCG) in mice // *J. Immunol.* 1981. V. 127. P. 2417–2421.
- Gruenheid S., Pinner E., Desjardins M., Gros P. Natural resistance to infection with intracellular pathogens: the Nramp1 protein is recruited to the membrane of the phagosome // *J. Exptl. Med.* 1997. V. 185. P. 717–730.
- Haldane J.B.S. Disease and evolution // *Ricerca. Sci.* 1949. V. 19 (suppl.). P. 68–76.
- Hoal-Van Helden E.G., Epstein J., Victor T.C. *et al.* Mannose-binding protein B allele confers protection against tuberculous meningitis // *Pediatr. Res.* 1999. V. 45. P. 459–464.
- Iizuka N., Oka M., Yamada-Okabe H. *et al.* Comparison of gene expression profiles between hepatitis B virus- and hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma by oligonucleotide microarray data on the basis of a supervised learning method // *Cancer Res.* 2002. V. 62. P. 3939–3944.
- Jamieson S.E., Miller E.N., Black G.F. *et al.* Evidence for a cluster of genes on chromosome 17q11-q21 controlling susceptibility to tuberculosis and leprosy in Brazilians // *Genes Immun.* 2004. V. 5. P. 46–57.
- 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. V. 36. P. 1416–1424.
- 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. V. 4. P. 411–419.
- Lio D., Caruso C., Di Stefano R. et al. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms and the recovery from HCV infection // *Hum. Immunol.* 2003. V. 64. P. 674–680.
- Liu J., Fujiwara T.M., Buu N.T. et al. Identification of polymorphisms and sequence variants in the human homologue of the mouse natural resistance-associated macrophage protein gene // *Am. J. Hum. Genet.* 1995. V. 56. P. 845–853.
- Liu W., Cao W.C., Zhang C.Y. et al. *VDR* and *NRAMP1* gene polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis among Chinese Han population: a case-control study // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004. V. 8. P. 428–434.
- Martinelli A.L., Franco R.F., Villanova V.G. et al. Are haemochromatosis mutations related to the severity of liver disease in hepatitis C virus infection? // *Acta Haematol.* 1999. V. 102. P.152–156.
- Miller E.N., Jemieson S.E., Joberty C. et al. Genome-wide scan for leprosy and tuberculosis susceptibility genes in Brazilians // *Genes Immun.* 2004. V. 5. P. 63–67.
- Mira M.T., Alcais A., Thuc N.V. et al. Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population // *Nature Genet.* 2003. V. 33. P. 412–415.
- Ottenhoff T.H.M., Verreck F.A.W., Hoeve M.A., van der Vosse E. Control of human host immunity to mycobacteria // *Tuberculosis.* 2005. V. 85. P. 53–64.
- Poper R.J., Weis J.J., McCracken B.A. et al. Genetic control of susceptibility Lyme is polygenic and exhibits consistent to multiple loci on chromosome 5 in four independent mouse crosses // *Genes Immun.* 2001. V. 2. P. 388–397.
- Potter M.R., Rittling S.R. et al. Role of Osteopontin in murine Lyme arthritis and host defense against *Borrelia burgdorferi* // *Infect. Immunity.* 2002. V. 70. P. 1372–1381.
- Powell E.E., Edwards-Smith C.J., Hay J.L. et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C // *Hepatology.* 2000. V. 31. P. 828–833.
- 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. V. 124. P. 352–360.
- 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 Immun.* 2002. V. 3. P. 345–349.
- Risch N. The SNPendgame: a multidisciplinary approach // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. V. 76. P. 221–226.
- Romero-Gómez M., Montes-Cano M.A., Otero-Fernández M.A. et al. *SLC11A1* promoter gene polymorphisms and fibrosis progression in chronic hepatitis C // *Gut.* 2004. V. 53. P. 446–450.
- Roy M.-F., Malo D. Genetic regulation of host responses to Salmonella infection in mice // *Genes Immun.* 2002. V. 3. P. 381–393.
- Roy S., McGuire W., Mascie-Taylor C.G.N. et al. Tumor necrosis factor polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy // *J. Infect. Dis.* 1997. V. 176. P. 530–532.
- Ryu S., Park Y.K., Bai G.H. et al. 3'-UTR polymorphisms in the *NRAMP1* gene are associated with susceptibility to tuberculosis in Koreans // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2000. V. 4. P. 577–580.
- Shirakawa T., Kishi F. Genetic variants of *NRAMP1* and active tuberculosis in Japanese populations // *Clin. Genet.* 2000. V. 58. P. 74–76.
- Siddiqui M.R., Meisner S., Tosh K. et al. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13 // *Nature Genet.* 2001. V. 27. P. 439–441.
- Soborg C., Andersen A.B., Madsen H.O. et al. Natural resistance-associated macrophage protein 1 are associated with microscopy-positive tuberculosis // *J. Infect. Dis.* 2002. V. 186. P. 517–521.
- Tambur A.R., Ortelgel 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. V. 27. P. 1475–1480.
- Taylor D.R., Shi S.T., Lai M.C. Hepatitis C virus and interferon resistance // *Microbes Infect.* 2000. V. 2. P. 1743–1756.
- 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. V. 122. P. 428–433.
- Tso H.W., Lau Y.L., Tam C.M. et al. Associations between IL12B polymorphisms and tuberculosis in the Hong Kong Chinese population // *J. Infect. Dis.* 2004. V. 190. P. 913–929.
- van der Vosse E., Hoeve M.A., Ottenhoff T.H.M. Human genetics of intracellular infectious disease: molecular and cellular immunity against mycobacteria and salmonellae // *Lancet Infect. Dis.* 2004. V. 4. P. 739–749.
- van der Werf T.S., van der Graaf W.T., Tappero J.W., Asiedu K. *Mycobacterium ulcerans* infection // *Lancet.* 1999. V. 354. P. 1013–1018.
- 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 *Nramp1* gene // *J. Exptl. Med.* 1995. V. 182. P. 655–666.
- Vidigal P.G., Germer J.J., Zein N.N. Polymorphisms in the interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta1 genes in chronic hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin // *J. Hepatol.* 2002. V. 36. P. 271–277.
- Wang F.-S. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection // *World J. Gastroenterol.* 2003. V. 9. P. 641–644.
- Weis J.J., McCracken B.A., Ma Y. *et al.* Identification of Quantitative Trait Loci governing arthritis severity and humoral responses in murine model of Lyme diseases // *J. Immunol.* 1999. V. 162. P. 948–956.
- Wigley P. Genetic resistance to Salmonella infection in domestic animals // *Res. Vet. Sci.* 2004. V. 76. P. 165–169.
- 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. V. 355. P. 618–621.

## GENOMIC BASIS OF SUSCEPTIBILITY TO INFECTIOUS DISEASES

**I.A. Gonchiarova<sup>1</sup>, M.B. Freidin<sup>1</sup>, A.A. Rudko<sup>1</sup>, O.V. Napalkova<sup>1</sup>, O.V. Kolokolova<sup>2</sup>,  
E.A. Ondar<sup>3</sup>, L.E. Dunaeva<sup>4</sup>, E.V. Beloborodova<sup>3</sup>, V.P. Puzyrev<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Medical Genetics Research Institute of Tomsk Scientific Center of RAMS, Tomsk, Russia, e-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru; <sup>2</sup> Tomsk Army Medical Institute, Tomsk, Russia;

<sup>3</sup> Multifield Scientific Laboratory for Medical-Biological Problems of Health Ministry of Tuva Republic, Kizil, Russia; <sup>4</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

### Summary

In the paper, a summary of data on hereditary basis of susceptibility to such infectious diseases as tuberculosis, salmonellosis, tick-borne encephalitis, Lyme borelliosis, virus hepatitis is presented. Based on our own and literature data, an important role of human genome variability in formation of groups of people susceptible and resistant to infectious diseases is shown. A point of view is stated that there is a common basis for susceptibility to different infectious diseases, conditioned to commonality of anti-infectious immunity mechanisms. Theoretical and practical prospects of the nearest genomic investigations of susceptibility to infectious diseases in humans are discussed.