

УДК 575.113:616-002.5

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ КОМПОНЕНТЫ ПОДВЕРЖЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗУ У ТУВИНЦЕВ И РУССКИХ

© 2006 г. М. Б. Фрейдин^{1*}, А. А. Рудко¹, О. В. Колоколова², Э. А. Ондар³,
А. К. Стрелис², В. П. Пузырев^{1, 2}

¹Государственное учреждение Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, 634050

²Государственное учреждение высшего профессионального образования “Сибирский государственный медицинский университет”, Томск, 634050

³Многопрофильная научная лаборатория по медико-биологическим проблемам при Министерстве здравоохранения Республики Тыва, Кызыл, 667010

Поступила в редакцию 08.09.2005 г.

Представлены результаты первого отечественного исследования полиморфизма генов подверженности туберкулезу (*SLC11A1*, *VDR*, *IL12B*, *IL1B*, *IL1RN*) у тувинцев Республики Тыва и русских жителей г. Томска. Установлено, что у тувинцев, по сравнению с русскими, статистически значимо повышение частоты потенциально патологических аллелей исследованных генов: *SLC11A1**543N (0.139 и 0.043 для тувинцев и русских соответственно, $p = 4.6E-5$); *IL12B**1188C (0.378 и 0.174 соответственно, $p = 1.1E-8$); *VDR**b (0.825 и 0.532 соответственно, $p = 3.2E-16$); *IL1B**(+3953A1) (0.865 и 0.806 соответственно, $p = 0.035$) и *IL1RN**A1 (0.849 и 0.786 соответственно, $p = 0.030$). В то же время, ассоциации с заболеванием ни с одним из этих аллелей у тувинцев не обнаружено, однако у русских, больных туберкулезом, по сравнению с контролем, выше частота следующих аллелей: *IL1RN**A2 (0.258 и 0.186 соответственно, $p = 0.024$), *SLC11A1**274T (0.251 и 0.164 соответственно, $p = 0.009$), *IL12B**1188C (0.240 и 0.174 соответственно, $p = 0.044$), *IL1B**(+3953A2) (0.259 и 0.194 соответственно, $p = 0.044$). Структура неравновесия по сцеплению между парами исследованных аллелей у тувинцев и русских неодинакова. В целом, данные свидетельствуют об этнической специфичности распространения и патогенетической значимости аллелей генов подверженности туберкулезу.

Ключевые слова: туберкулез, гены подверженности, полиморфизм генов, гаплотипы, этническая специфичность.

A COMPARATIVE ANALYSIS OF TUBERCULOSIS SUSCEPTIBILITY GENETIC MAKE-UP IN TUVINIANS AND RUSSIANS, by M. B. Freidin^{1*}, A. A. Rudko¹, O. V. Kolokolova², E. A. Ondar³, A. K. Strelis², V. P. Puzyrev^{1, 2} (¹Research Institute of Medical Genetics of Tomsk Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, 634050 Russia, *e-mail: mfreidin@rambler.ru; ²Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia; ³Multifield Scientific Laboratory on Medical-Biological Problems in Health Ministry of Tuva Republic, Kizil, 667010 Russia). The results of the first Russian study of polymorphisms of tuberculosis (TB) susceptibility genes *SLC11A1*, *VDR*, *IL12B*, *IL1B*, *IL1RN* in Tuvinians from Tuva Republic and Russians from Tomsk city are presented. In Tuvinians, as compared with Russians, the significantly higher prevalence of potentially disease-associated alleles of the genes studied was shown: *SLC11A1**543N (0.139 and 0.043, respectively, $p = 4.6E-5$), *IL12B**1188C (0.378 and 0.174, respectively, $p = 1.1E-8$), *VDR**b (0.825 and 0.532, respectively, $p = 3.2E-16$), *IL1B**(+3953A1) (0.865 and 0.806, respectively, $p = 0.035$). However, no one of these alleles was associated with TB in Tuvinians, whereas, in Russians TB patients, in comparison with the controls, there was a higher prevalence of the following markers: *IL1RN**A2 (0.258 and 0.186, respectively, $p = 0.024$), *SLC11A1**274T (0.251 and 0.164, respectively, $p = 0.009$), *IL12B**1188C (0.240 and 0.174, respectively, $p = 0.044$), *IL1B**(+3953A2) (0.259 and 0.194, respectively, $p = 0.044$). Distinct patterns of linkage disequilibrium between pairs of the polymorphisms studied in Tuvinians and Russians were shown. At whole, the data obtained demonstrate the ethnic specificity of the distribution and pathogenetic significance of the alleles of the TB susceptibility genes.

Key words: tuberculosis, susceptibility genes, haplotypes, ethnic specificity.

Принятые сокращения: МФЗ – мультифакторные заболевания; ТБ – туберкулез; SNP (Single Nucleotide Polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм; ИЛ – интерлейкин; ИФН- γ – интерферон γ ; РХВ – равновесие Харди–Вайнберга.
*Эл. почта: mfreidin@rambler.ru

Этническая специфичность предрасположенности к мультифакторным заболеваниям (МФЗ) является установленным фактом. Это проявляется, в первую очередь, в том, что частота хронических болезней в этнически различных популяциях (даже проживающих на одной территории) неодинакова, а также в том, что локусы, обнаруживаемые при позиционном картировании генов МФЗ, различны, и анализ ассоциаций полиморфизма генов с заболеваниями и признаками у представителей разных рас и народов дает разные результаты [1]. Эти факты можно частично объяснить различиями в стиле жизни и питания у разных народов, а частично – уникальностью наследственной компоненты, обуславливающей подверженность МФЗ.

Генофонд любых этнотерриториальных групп формируется в результате длительного эволюционного процесса. Особенности этнической истории при разной соотносительной важности факторов популяционной динамики в разные временные периоды определяют современное состояние структуры генофонда популяций [2]. В результате, с одной стороны, обнаруживается большой диапазон изменчивости частот аллелей генов МФЗ в различных популяциях, а с другой, – уникальность гаплотипической структуры участков хромосом, где расположены эти гены. Это приводит к тому, что у представителей различных этносов гены МФЗ находятся в разном аллельном окружении, которое влияет на их проявление.

Известно, что возбудителем туберкулеза (ТБ) является *Mycobacterium tuberculosis*, однако вклад генетических факторов организма-хозяина в развитие болезни несомненен [3]. Существенную роль при этом играет изменчивость генов клеточного иммунитета и ряда других систем. Уровень заболеваемости ТБ в различных популяциях варьирует. В России наиболее неблагоприятным регионом является Республика Тыва, где частота заболевания всегда была существенно выше, чем в среднем по стране [4, 5]. Это может быть связано с социальными факторами, но может также отражать генетически обусловленную чувствительность к этому заболеванию у тувинцев.

Согласно генетико-демографическим данным, популяция Республики Тыва представляет собой изолят, отдельные группы которого в целом характеризуются невысоким уровнем генетических различий [6]. Возможно, вследствие этого накапливались неблагоприятные аллели и гаплотипы генов подверженности ТБ, что повысило вероятность заболевания у тувинцев по сравнению с другими народами России. Следует отметить, что по ряду параметров (относительно недавнее происхождение, интенсивный рост численности, высокая степень изоляции) популяция Тувы является практически “идеальной” для картирования ге-

нов МФЗ с помощью анализа неравновесия по сцеплению [7].

Таким образом, исследование ассоциаций между полиморфизмом генов подверженности ТБ и этим заболеванием у тувинцев, а также анализ структуры неравновесия по сцеплению между полиморфизмом генов в сравнении с другими популяциями может быть информативным как для описания генофонда народов мира по генам МФЗ, так и для понимания основ этнической специфичности подверженности к распространенным болезням.

Целью работы явился сравнительный анализ распространения в популяции однонуклеотидного полиморфизма (SNP) генов *SLC11A1* (*NRAMP1*), *VDR*, *IL12B*, *IL1B* и *IL1RN*, их структуры неравновесия по сцеплению, а также сравнительное изучение связи между этими генами и ТБ у коренного населения Республики Тыва и русских жителей г. Томска.

Указанные гены представляют интерес для исследования, поскольку играют важную роль в процессах антимикобактериального иммунитета. Так, ген *SLC11A1* (ранее *NRAMP1*) кодирует ионный транспортер, локализующийся на мембранах поздних эндосом макрофагов. Функцией этого белка является поддержание ионного статуса в фаголизосомах, который оказывается губительным для внутриклеточных бактерий, включая микобактерии и сальмонеллы [8]. Ген *SLC11A1*, гомолог гена *Nramp1* мыши, определяет устойчивость к внутриклеточной бактериальной инфекции у этого животного. Для исследования выбраны четыре варианта *SLC11A1*, которые характеризуются, по данным литературы [9], высокой гетерозиготностью, а также ассоциированы с ТБ и другими инфекционными заболеваниями. Так, вариант 274С/Т – это консервативная замена в третьем экзоне (66-й кодон, кодирует фенилаланин); вариант 469 + 14G/С – трансверсия 14-го нуклеотида в четвертом интроне; вариант 1465-85G/А – транзиция 85-го нуклеотида в 13-м интроне; D543N – миссенс-вариант в 15-м экзоне (543-й кодон, замена аспарагиновой кислоты на аспаргин).

Ген *VDR* кодирует рецептор витамина D, лиганд которого (1.25-дигидроксивитамин D) является активатором клеточного иммунитета против микобактерий [10]. В гене *VDR* описано более 25 однонуклеотидных замен, из которых наиболее активно исследуют четыре варианта, детектируемые и обозначаемые по наличию/отсутствию сайтов рестрикции для эндонуклеаз *FokI* (аллели F/f или нуклеотиды С/Т во втором экзоне), *BsmI* (аллели В/в или нуклеотиды Т/С в восьмом интроне), *ApaI* (аллели А/а или нуклеотиды Т/Г в восьмом интроне) и *TaqI* (аллели Т/т или нуклеотиды Т/С в девятом экзоне). В большинстве слу-

чаев полиморфные варианты В/в, А/а и Т/т находятся в неравновесии по сцеплению, поэтому в нашем исследовании изучены только варианты F/f и B/b.

Ген *IL12B* кодирует субъединицу р40 интерлейкина-12 (ИЛ-12). Этот цитокин секретируют антиген-представляющие клетки для активации Т-лимфоцитов-хелперов, которые, в свою очередь, выделяют интерферон- γ (ИФН- γ), стимулирующий макрофаги к перевариванию микобактерий в фаголизосомах [11]. Такой механизм является основой иммунитета против внутриклеточных бактерий. Известны редкие мутации *IL12B*, а также *IFNG* (ген ИФН- γ), *IL12RB1* (ген рецептора ИЛ-12), *IFNGR1*, *IFNGR2* (гены субъединиц рецептора ИФН- γ) и *STAT1* (ген внутриклеточного посредника сигнала ИФН- γ), связанные с моногенными формами инфекции, которые вызывают слабопатогенные и непатогенные виды микобактерий, сальмонелл и других микроорганизмов [3]. Кроме того, один из вариантов *IL12B* ассоциирован со смертностью от церебральной малярии и снижением уровня синтеза NO – важного фактора противомикробного иммунитета [12]. Вариант 1188A/C расположен в 3'-utr-регионе гена и, возможно, связан с относительным понижением уровня его экспрессии [13]. Ранее нами показана ассоциация варианта 1188A/C с сальмонеллезом у русских [14].

Ген *IL1B* кодирует ИЛ-1 β , являющийся одним из главных провоспалительных цитокинов, участвующих в контроле бактериальной инфекции и в развитии реакции гиперчувствительности замедленного типа. Описано две мутации в *IL1B* в позициях -511 (5'-utr) и +3953 (пятый экзон). Аллель +3953A1 ассоциирован с повышенной экспрессией гена при плевральном туберкулезе, который характеризуется сильным местным воспалительным ответом, и с более интенсивно выраженной реакцией Манту [15].

Ген *IL1RN* кодирует рецепторный антагонист ИЛ-1 β , который необходим для супрессии воспалительного ответа, предотвращающей развитие иммунопатологии. Этот ген расположен на хромосоме 2q в непосредственной близости от гена *IL1B*; описан его полиморфизм, связанный с изменением числа tandemных повторов (от двух до шести) длиной 86 п.н. во втором интроне, причем аллель A2 (два повтора) ассоциирован с повышенной экспрессией гена [15]. Гаплотип *IL1B**(+3953)A1/*IL1RN**A2⁻ связан с усиленным воспалительным ответом и ассоциирован с плевральным ТБ и сильной реакцией Манту. Таким образом, локус *IL1*, включающий гены *IL1B* и *IL1RN*, может быть важным компонентом, определяющим гиперчувствительность замедленного типа и участвующим в развитии ТБ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Характеристика исследованных групп. Изучено 238 тувинцев (117 женщин, 121 мужчина, средний возраст 33.4 ± 12.9 лет) и 304 русских (99 женщин, 205 мужчин, средний возраст 30.6 ± 15.4 лет), больных ТБ, а также 263 здоровых тувинца (62 женщины, 201 мужчина, средний возраст 33.1 ± 8.5 лет) и 140 русских (80 женщин, 60 мужчин, средний возраст 64.3 ± 18.0 лет). Все индивиды дали согласие на участие в исследовании.

Материал в Туве был собран в ходе экспедиции 2002 года в Территориальном республиканском объединении “Фтизиатрия” (г. Кызыл) и в туберкулезном санатории Сут-Хольского района (с. Балгазын) при участии сотрудников Многопрофильной научной лаборатории по медико-биологическим проблемам при МЗ Республики Тыва. Контрольная выборка составлена из доноров Республиканской станции переливания крови (г. Кызыл).

Группа больных ТБ жителей г. Томска сформирована на базе фтизиатрических лечебно-профилактических учреждений города. В качестве контрольной группы использовали популяционную выборку, сформированную на основе ДНК-банка ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН. В эту группу вошли 118 неродственных индивидов, не имеющих по результатам клинического и параклинического обследования легочной патологии, а также 22 человека, которым ошибочно был поставлен диагноз ТБ, впоследствии неподтвержденный.

Диагноз ТБ легких ставили на основании данных микроскопии мокроты и рентгенологического исследования легких, определяя форму заболевания и распространенность специфического процесса. Соотношение клинических форм ТБ у тувинцев и русских оказалось различным (табл. 1). В обеих группах наиболее часто наблюдается инфильтративная форма заболевания, однако у русских существенно выше доля диссеминированной формы и туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, но ниже частота фиброзно-кавернозной формы заболевания. Эти отличия не являются отражением структуры заболевания в популяциях русских и тувинцев в целом, но характеризуют выборочное смещение, обусловленное тем, что среди больных г. Томска значительную долю составляли дети, для которых характерен ТБ внутригрудных лимфоузлов, в случае распространения патологии переходящий в другие формы. У русских обнаружено три случая ТБ нелегочной локализации.

Исследованные индивиды были типированы по девяти маркерам генов *SLC11A1* (*NRAMP1*), *VDR*, *IL12B*, *IL1B*, *IL1RN* (табл. 2). Все изученные варианты содержат однонуклеотидные замены (SNP), за исключением минисателлитного маркера во втором интроне гена *IL1RN*, для которого

Таблица 1. Распределение больных по формам туберкулеза на момент исследования (%)

Форма заболевания	Тувинцы	Русские
Инфильтративный туберкулез	148 (62.2)	150 (49.3)
Фиброзно-кавернозный туберкулез	38 (16.0)	4 (1.3)
Диссеминированный туберкулез	28 (11.8)	67 (22.0)
Очаговый туберкулез	9 (3.8)	27 (8.9)
Первичный туберкулезный комплекс	4 (1.7)	3 (1.0)
Туберкулема	2 (0.8)	4 (1.3)
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	2 (0.8)	36 (11.8)
Цирротический туберкулез	3 (1.3)	–
Казеозная пневмония	1 (0.4)	5 (1.6)
Милиарный туберкулез	1 (0.4)	–
Туберкулезный плеврит	1 (0.4)	3 (1.0)
Туберкулезный лимфаденит	1 (0.4)	–
Туберкулез бронха	–	2 (0.7)
Туберкулез почек	–	3 (1.0)
Всего	238 (100)	304 (100)

известно пять аллелей, различающихся по числу 86 нуклеотидных блоков (от двух до шести) [17]. ДНК для исследования выделена по стандартной методике [18]. Генотипирование проводили с помощью ПЦР и рестрикционного анализа, как описано ранее [9, 10, 15–17].

Для проверки соответствия распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга (РХВ), а также для сравнения частот аллелей и оценки связи аллелей генов с ТБ использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой

Йетса на непрерывность при числе степеней свободы, равном 1. Использовали также двусторонний точный тест Фишера, в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5 [19, 20]. Расчет неравновесия по сцеплению между парами SNP проводили по методу Хилла [21]. Критический уровень значимости для отказа от нулевой гипотезы принимали равным 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частоты аллелей генов подверженности туберкулезу у русских и тувинцев

Одна из задач генетической эпидемиологии – систематическое описание генофонда современных популяций человека по вариантам генов предрасположенности МФЗ. Специфика аллельного и гаплотипического состава генов у различных народов, возникшая в результате длительных этногенетических и эволюционных процессов, возможно, является одной из причин разной частоты наследуемых заболеваний в различных этнотерриториальных группах.

Частота ТБ, как и многих других МФЗ, широко варьирует в популяциях мира. При этом различия социальных факторов не всегда объясняют эти особенности [22], вероятно, именно в силу неодинаковой степени подверженности заболеванию у разных этносов. Республика Тыва является одним из наиболее неблагоприятных регионов России и мира по заболеваемости и другим эпидемиологическим параметрам ТБ. Относительно недавно происхождение тувинцев и высокий уровень их изоляции повышают вероятность дрейфа и инбридинга для некоторых генов, в том числе, вовлеченных в развитие ТБ. Эта гипотеза нуждается в подтверждении, поэтому одной из задач исследования было изучить распространение алле-

Таблица 2. Характеристика исследованных полиморфизмов

Ген	Белковый продукт	Полиморфизм	Локализация в гене	Тип полиморфизма	Ссылка
<i>SLC11A1</i> (<i>NRAMP1</i>)	Макрофагальный белок, ассоциированный с естественной устойчивостью к инфекции	274C/T 469 + 14G/C 1465-85G/A D543N	Экзон 3 Инtron 4 Инtron 13 Экзон 15	SNP SNP SNP SNP	9
<i>VDR</i>	Рецептор витамина D	F/f B/b	Экзон 2 Инtron 8	SNP SNP	10
<i>IL12B</i>	Субъединица p40 интерлейкина-12	1188A/C	3'-utr	SNP	16
<i>IL1RB</i>	Интерлейкин-1 β	+3953A1/A2	Экзон 5	SNP	15
<i>IL1RN</i>	Рецепторный антагонист интерлейкина-1	Повтор 86 п.н. (аллели A1 – 4 повтора, A2 – 2 повтора, A3 – 5 повторов, A4 – 3 повтора, A5 – 6 повторов)	Инtron 2	VNTR	17

лей генов подверженности к ТБ в популяции коренных жителей Республики Тыва и сравнить эти данные с данными по изучению представителей другой национальности близкорасположенного географического региона – русских жителей г. Томска.

Изучен полиморфизм по восьми мутациям и одному минисателлитному маркеру генов *SLC11A1*, *VDR*, *IL12B*, *IL1B*, *IL1RN*. Уровень распространения в популяции вариантов этих генов исследовали на двух выборках здоровых тувинцев и русских. В обеих группах распределение генотипов соответствуют ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга (PXB), за исключением генотипа В/в гена *VDR* у тувинцев и мультиаллельного маркера гена *IL1RN* – у тувинцев и русских (табл. 3). В случае полиморфизма В/в *VDR* отклонение от PXB связано с избытком гетерозигот ($Hobs = 0.335$; $Hexp = 0.289$), в то время как для полиморфизма гена *IL1RN* отклонение обусловлено недостатком гетерозигот, более выраженным у русских (у тувинцев $Hobs = 0.259$; $Hexp = 0.269$; у русских $Hobs = 0.250$; $Hexp = 0.347$). Следует отметить, что у тувинцев, по сравнению с русскими, значительно ниже доля генотипов, содержащих аллель А2 гена *IL1RN* (0.133 и 0.286 соответственно, $p = 2.2E-7$); частота гомозигот А2А2 составляет у тувинцев 0.4%, у русских – 8.6%.

При сравнении здоровых тувинцев и русских жителей г. Томска по частотам аллелей исследуемых генов обнаружены статистически значимые отличия по всем маркерам, за исключением 274С/Т гена *SLC11A1* (табл. 4). В частности, у тувинцев отмечено повышение частоты аллелей *SLC11A1**(469 + 14G), *SLC11A1**(1465-85G), *VDR**F, *IL1B**(+3953A1), *IL1RN**A1 и понижение частоты аллелей *SLC11A1**543D, *VDR**B, *IL12B**1188A, *IL1RN**A2.

С точки зрения уникальности генофонда тувинцев по генам предрасположенности к ТБ в связи с высоким распространением у них этого заболевания можно отметить тот факт, что частота аллелей *SLC11A1**543N (0.139 у здоровых), гена *IL12B**1188C (0.378 у здоровых) и аллеля гена *VDR**b (0.825 у здоровых) сравнительно высока.

Замена отрицательно заряженной аспарагиновой кислоты (аллель D) на нейтральный аспарагин (аллель N) на карбоксильном конце пептида *SLC11A1*, возможно, влияет на его функцию, хотя прямых доказательств этого пока нет. У японцев и китайцев обнаружена слабая ассоциация аллеля *SLC11A1**543N с ТБ [23, 24], хотя в нескольких популяциях негроидов и европеоидов связи заболевания с этим генным вариантом вообще не обнаружено [25–28]. Это позволяет предположить, что вариант D543N, возможно, является этнически специфичным маркером подверженности заболеванию. У тувинцев частота потенциаль-

но патологического аллеля *SLC11A1**543N (0.139) выше, чем во всех исследованных популяциях мира (гамбийцы – 0.052, колумбийцы – 0.051, корейцы – 0.076, японцы – 0.067, китайцы – 0.019, татары – 0.017, башкиры – 0.000) [23–26, 29], что может быть одним из факторов повышенной частоты ТБ в Республике Тыва.

Экспрессия аллеля *IL12B**1188C понижена [13], что может быть одним из предрасполагающих к ТБ факторов, поскольку ИЛ-12 – один из главных активаторов иммунитета против микобактерий. Частота этого потенциально патологического аллеля у тувинцев (0.378) также выше, чем у здоровых англичан (0.165) и греков (0.211), но не отличается от частоты, характерной для жителей Камеруна (0.375) [16]. У здоровых русских частота аллеля *IL12B**1188C (0.174) статистически не отличается от таковой у англичан и греков.

Частота аллеля *VDR**b у тувинцев (0.825) существенно выше по сравнению со всеми изученными на сегодня популяциями: гамбийцами (0.668) [30] и индийцами Лондона и Калькутты (0.638 и 0.660 соответственно) [10, 31]. Этот аллель находится в сильном неравновесии по сцеплению с аллелем *VDR**T, который ассоциирован с ухудшением минерализации костей, гиперпаратиреоидизмом и легочным ТБ, а также со снижением клиренса вируса гепатита В. Это может быть связано с тем, что аллель *VDR**T усиливает поляризацию иммунной системы в сторону гуморального иммунного ответа Th2-типа, который проявляет антагонизм к клеточному иммунному ответу Th1-типа, играющему главную роль в противомикобактериальной защите организма человека [10].

Кроме того, у тувинцев по сравнению с русскими повышена частота аллелей *IL1B**(+3953A1) (0.865 и 0.806 соответственно, $p = 0.035$) и *IL1RN**A1 (0.849 и 0.786 соответственно, $p = 0.030$), но ниже частота *IL1RN**A2 (0.069 и 0.186 соответственно, $p = 7.6E-7$). Эта особенность генофонда тувинцев может быть связана с распространенностью определенных форм заболевания в Республике Тыва, сопровождающихся более сильным воспалением, поскольку для носителей аллелей *IL1B**(+3953A1) и *IL1RN**A1 характерно увеличение экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ-1 β и уменьшение экспрессии его супрессора, кодируемого геном *IL1RN* [15]. Интересно отметить, что у тувинцев частота аллеля *IL1B**(+3953A1) выше ($p < 0.05$), чем у индийцев, проживающих в Лондоне (0.794), а частота аллеля *IL1RN**A2 ниже ($p < 0.05$), чем у этой же группы индийцев (0.241) и англичан (0.214) [15].

Таким образом, предрасположенность к ТБ, обнаруживаемая по маркерам ряда генов, имеет этническую специфичность по уровню распределения их частот. Кроме того, данные о частотах аллелей генов этой предрасположенности у тувин-

Таблица 3. Численности генотипов (%) по маркерам генов предрасположенности к туберкулезу у исследованных больных и здоровых тувинцев Республики Тыва и русских жителей г. Томска

Группа	Тувинцы								Русские								
	<i>SLC11A1 274C/T</i>																
	CC	CT	TT		CC	CT	TT		CC	CT	TT						
Больные	190 (80.5)	45 (19.1)	1 (0.4)		163 (5.4)	122 (40.8)	14 (4.7)										
Здоровые	207 (78.7)	49 (18.6)	7 (2.7)	$p = 0.168^*$	80 (69.0)	34 (29.3)	2 (1.7)	$p = 0.722$									
	<i>SLC11A1 469 + 14G/C</i>																
	GG	GC	CC		GG	GC	CC										
Больные	198 (85.0)	32 (13.7)	3 (1.3)		179 (64.2)	94 (33.7)	6 (2.2)										
Здоровые	224 (85.2)	36 (13.7)	3 (1.1)	$p = 0.215$	97 (70.8)	38 (27.7)	2 (1.5)	$p = 0.728$									
	<i>SLC11A1 1465-85G/A</i>																
	GG	GA	AA		GG	GA	AA										
Больные	153 (65.7)	63 (27.0)	17 (7.3)		126 (45.2)	126 (45.2)	27 (9.7)										
Здоровые	162 (61.6)	88 (33.5)	13 (4.9)	$p = 0.973$	73 (54.1)	47 (34.8)	15 (11.1)	$p = 0.237$									
	<i>SLC11A11 D543N</i>																
	DD	DN	NN		DD	DN	NN										
Больные	191 (80.9)	39 (16.5)	6 (2.5)		263 (94.6)	14 (5.0)	1 (0.4)										
Здоровые	198 (75.3)	57 (21.7)	8 (3.0)	$p = 0.318$	127 (91.4)	12 (8.6)	0 (0.0)	$p = 0.940$									
	<i>VDR F/f</i>																
	FF	Ff	ff		FF	Ff	ff										
Больные	125 (53.6)	102 (43.8)	6 (2.6)		124 (41.6)	134 (45)	40 (13.4)										
Здоровые	148 (56.3)	98 (37.3)	17 (6.5)	$p = 0.990$	42 (37.2)	54 (47.8)	17 (15.0)	$p = 0.999$									
	<i>VDR B/b</i>																
	BB	Bb	bb		BB	Bb	bb										
Больные	3 (1.3)	82 (35.0)	149 (63.7)		49 (16.7)	168 (57.3)	76 (25.9)										
Здоровые	2 (0.8)	88 (33.5)	173 (65.8)	$p = 0.009$	19 (17.6)	63 (58.3)	26 (24.1)	$p = 0.204$									
	<i>IL12B 1188A/C</i>																
	AA	AC	CC		AA	AC	CC										
Больные	90 (38.6)	102 (43.8)	41 (17.6)		162 (58.1)	100 (35.8)	17 (6.1)										
Здоровые	104 (39.5)	119 (45.2)	40 (15.2)	$p = 0.826$	85 (65.9)	43 (33.3)	1 (0.8)	$p = 0.119$									
	<i>IL1B + 3953A1/A2</i>																
	A1A1	A1A2	A2A2		A1A1	A1A2	A2A2										
Больные	185 (79.1)	47 (20.1)	2 (0.9)		169 (56.1)	108 (35.9)	24 (8.0)										
Здоровые	197 (74.9)	61 (24.2)	5 (1.9)	$p = 0.788$	90 (64.7)	44 (31.7)	5 (3.6)	$p = 0.991$									
	<i>IL1RN VNTR</i>																
	1/1	1/2	1/3	1/4	2/2	2/4	3/3	4/4		1/1	1/2	1/3	1/4	2/2	2/3	3/3	
Больные	156 (66.4)	33 (14.0)	3 (1.3)	38 (16.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)		158 (53.4)	100 (33.8)	10 (3.4)	1 (0.3)	25 (8.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	
Здоровые	190 (72.5)	31 (11.8)	5 (1.9)	29 (11.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	$p = 0.002$	93 (66.4)	27 (19.3)	4 (2.9)	3 (2.1)	12 (8.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	$p = 0.010$

* Достигнутый уровень значимости теста на равновесие Харди–Вайнберга по критерию χ^2 Пирсона или двустороннему точному тесту Фишера для здоровых лиц.

Таблица 4. Частота аллелей генов подверженности туберкулезу у исследованных больных и здоровых тувинцев Республики Тыва и русских жителей г. Томска

Ген	Аллель	Тувинцы		Русские		p*
		больные, n = 238	здоровые, n = 263	больные, n = 304	здоровые, n = 140	
<i>SLC11A1</i>	274C/T	0.900/0.100	0.880/0.120	0.749/0.251	0.836/0.164	0.127
		$p^{**} = 0.360$		$p = 0.009$		
	469 + 14G/C	0.918/0.082	0.920/0.080	0.810/0.190	0.847/0.153	0.002
		$p = 0.985$		$p = 0.229$		
	1465-85G/A	0.792/0.208	0.783/0.217	0.677/0.327	0.715/0.285	0.040
		$p = 0.801$		$p = 0.312$		
	543D/N	0.892/0.108	0.861/0.139	0.971/0.029	0.957/0.043	4.6E-5
		$p = 0.170$		$p = 0.377$		
<i>VDR</i>	F/f	0.755/0.245	0.749/0.251	0.641/0.359	0.611/0.389	1.9E-4
		$p = 0.876$		$p = 0.469$		
	B/b	0.188/0.812	0.175/0.825	0.454/0.546	0.468/0.532	3.2E-16
		$p = 0.650$		$p = 0.791$		
<i>IL12B</i>	1188A/C	0.605/0.395	0.622/0.378	0.760/0.240	0.826/0.174	1.1E-8
		$p = 0.640$		$p = 0.044$		
<i>IL1B</i>	+3953A1/A2	0.891/0.109	0.865/0.135	0.741/0.259	0.806/0.194	0.035
		$p = 0.250$		$p = 0.044$		
<i>IL1RN***</i>	A1	0.821	0.849	0.714	0.786	0.030
		$p = 0.270$		$p = 0.030$		
	A2	0.077	0.069	0.258	0.186	7.6E-7
		$p = 0.721$		$p = 0.024$		

* Достигнутый уровень значимости для сравнения частот аллелей между здоровыми русскими и тувинцами.

** Достигнутый уровень значимости для сравнения частот аллелей между больными и здоровыми лицами.

*** Для исследованного полиморфизма известно пять аллелей, однако три из них (A3, A4, A5) являются редкими и их функциональный эффект неизвестен [15, 17], поэтому сравнение долей проведено только для двух частых аллелей A1 и A2; аллель A5 в исследованных группах не обнаружен.

цев и русских, в сравнении с другими популяциями мира, свидетельствуют о том, что у коренного населения Республики Тыва накапливаются потенциально патологические аллели генов *SLC11A1*, *IL12B* и *VDR*. Кроме того, у тувинцев обнаружена относительно высокая частота аллелей генов кластера *IL1*, ассоциированного с усилением провоспалительного эффекта. Это может быть связано с тем, что определенные формы ТБ в республике распространены более, чем в других регионах, а также с тем, что течение заболевания у тувинцев имеет свои особенности (более выражен воспалительный ответ), хотя это предположение нуждается в подтверждении.

Структура неравновесия по сцеплению между исследованными полиморфными вариантами генов предрасположенности к туберкулезу у тувинцев и русских

Инфекционные заболевания на протяжении нескольких тысячелетий были важным факто-

ром естественного отбора у человека [32], причем у европейцев наиболее важен ТБ, а у африканцев – малярия [33]. Значение ТБ как селективного фактора подтверждают, например, вспышки заболевания у индейцев США и Канады после контактов с европеоидами во время их экспансии на территории Нового Света. Известно также, что негроиды более чувствительны к ТБ, чем европеоиды, возможно, также в связи с тем, что ТБ был эндемичен для Европы гораздо более длительный период [34]. Одно из следствий естественного отбора – образование неслучайных сочетаний генов, формирующих паттерны неравновесия по сцеплению не только между маркерами одного гена, но и между неаллельными генами [35]. Такие сочетания могут быть адаптивными и поддерживаться в популяциях длительное время.

Гаметическое неравновесие по вариантам генов подверженности ТБ рассчитывали по данным исследования групп здоровых тувинцев и русских (табл. 5). В целом, структура неравновесия по

Таблица 5. Величина меры гаметического неравновесия [21] между парами вариантов генов предрасположенности к туберкулезу у исследованных здоровых тувинцев Республики Тыва (над центральной диагональю) и русских жителей г. Томска (под центральной диагональю)

Полиморфизм		<i>SLC11A1</i>				
		469 + 14G/C	274C/T	1465-85G/A	D543N	
<i>SLC11A1</i>	469 + 14G/C	–	0.052***	0.047***	0.004	
	274C/T	0.104***	–	0.070***	0.001	
	1465-85 G/A	0.078***	0.085***	–	0.046***	
	D543N	0.008	0.002	0.017*	–	
<i>IL12B</i>	1188A/C	–0.009	–0.019	–0.041**	0.001	
<i>VDR</i>	F/f	–0.040*	–0.039*	–0.058**	0.010	
	B/b	–0.012	–0.003	–0.027	0.005	
<i>IL1B</i>	+3953A1/A2	–0.030*	–0.026	–0.014	0.001	
<i>IL1RN</i>	VNTR	0.002	0.003	0.016	0.013	
Полиморфизм		<i>IL12B</i>	<i>VDR</i>		<i>IL1B</i>	<i>IL1RN</i>
		1188A/C	F/f	B/b	+3953A1/A2	VNTR
<i>SLC11A1</i>	469 + 14G/C	–0.004	–0.000	–0.001	0.001	0.002
	274C/T	–0.005	–0.004	0.007	0.001	0.010
	1465-85 G/A	–0.021	–0.018	–0.002	0.005	0.009
	D543N	–0.021*	–0.007	0.005	0.001	–0.092
<i>IL12B</i>	1188A/C	–	0.002	–0.011	0.002	0.001
<i>VDR</i>	F/f	0.011	–	0.009	0.005	0.003
	B/b	0.016	0.053*	–	0.027**	0.008
<i>IL1B</i>	+3953A1/A2	0.018	–0.012	0.006	–	–0.002
<i>IL1RN</i>	VNTR	0.000	0.008	–0.010	–0.023	–

* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$.

сцеплению в этих выборках оказалась неодинаковой, за исключением аллелей гена *SLC11A1*: статистически значимое отклонение от случайной сегрегации обнаружено в случае маркеров 469 + 14G/C, 274C/T и 1465-85G/A, а также маркеров 1465-85G/A и D543N как у русских, так и у тувинцев. Этот результат соответствует ранее полученным данным на другой выборке русских г. Томска [36]. У тувинцев, кроме того, обнаружено гаметическое неравновесие между маркерами D543N гена *SLC11A1* и 1188A/C гена *IL12B*, а также между маркерами B/b гена *VDR* и +3953A1/A2 гена *IL1B*.

У русских структура гаметического неравновесия оказалась более сложной. Так, выявляется отклонение от случайной сегрегации для полиморфизма F/f гена *VDR* и всех маркеров *SLC11A1*, кроме D543N. Неслучайность этой ассоциации подтверждают однонаправленные, хотя статистически незначимые, величины гаметического неравновесия между вариантами гена *SLC11A1* и другим исследованным маркером гена *VDR* – B/b. Между вариантами *VDR* у русских неравновесие

по сцеплению обнаружено, а у тувинцев – нет. Наконец, у русских имеется ассоциация между вариантами генов *SLC11A1* и *IL1B*, а также *IL12B*.

Учитывая, что большинство исследованных генных вариантов, вероятно, имеют патогенетическое значение, можно предположить, что выявленные паттерны неравновесия по сцеплению между ними носят неслучайный характер. Они могли быть сформированы в результате действия естественного отбора и других факторов популяционной динамики в различных климато-географических условиях, при неодинаковом селективном давлении ТБ у тувинцев и русских. По-видимому, это справедливо особенно для маркеров неаллельных генов, в том числе, расположенных на разных хромосомах. Возможно, особенности неравновесия по сцеплению генов ТБ, сформированные в прошлом, сегодня, в изменяющихся социальных, экологических, гигиенических и других условиях, проявляются в неодинаковой степени предрасположенности к заболеванию у тувинцев и русских.

Ассоциация аллелей генов предрасположенности туберкулезу с заболеванием у тувинцев и русских

Связь исследуемых маркеров генов *SCL11A1*, *VDR*, *IL12B*, *IL1B* и *IL1RN* с ТБ анализировали, сравнивая частоты аллелей у больных и здоровых лиц. У тувинцев ни один из генных вариантов не ассоциирован с ТБ, в то время как у больных русских, по сравнению со здоровыми, обнаружено статистически значимое повышение частоты аллеля *IL1RN*А2* и понижение частоты аллелей *SLC11A1*274C*, *IL12B*1188A*, *IL1B*(+3953A1)* и *IL1RN*А1* (табл. 5). Эти данные свидетельствуют о том, что полиморфизм генов *SCL11A1*, *IL12B*, *IL1B* и *IL1RN* является фактором риска развития ТБ у русских, но не у тувинцев.

Ассоциация полиморфизма *274C/T* гена *SLC11A1* с ТБ выявлена впервые. Эта замена нейтральна, поэтому ее связь с заболеванием у русских, вероятнее всего, обусловлена неравновесием по сцеплению с другим, причинно важным вариантом гена. Описано девять полиморфных вариантов гена *SLC11A1*, в том числе микросателлит (GT)_n, расположенный в 5'-utr-районе гена, и 469 + 14G/C в четвертом интроне. Оба варианта находятся в неравновесии по сцеплению с *274C/T* и ассоциированы с ТБ во многих популяциях мира [24–26, 37, 38]. У русских вариант 469 + 14G/C не связан с заболеванием, поэтому можно предположить, что причиной ассоциации варианта *274C/T* с ТБ служит его неравновесие по сцеплению с полиморфизмом (GT)_n, не исследованным в этой работе.

Большой интерес представляет ассоциация с ТБ у русских варианта *1188A/C* гена *IL12B*, которая обусловлена преобладанием у больных аллеля *IL12B*1188C*, характеризующегося относительным понижением экспрессии. Это, теоретически, должно коррелировать с ослабленным иммунным ответом на внутриклеточную инфекцию. Ассоциация этого полиморфизма с ТБ установлена впервые. Кроме того, ранее нами показана связь аллеля *IL12B*1188C* с сальмонеллезом у русских г. Томска [14]. Сальмонеллез, как и ТБ, является внутриклеточной инфекцией; механизм иммунного ответа при обоих заболеваниях очень сходен [11]. Эти данные свидетельствуют о том, что установленная связь замены *1188A/C* гена *IL12B* с ТБ у русских имеет неслучайный характер. Дополнительным доказательством служат наши неопубликованные данные по оценке ассоциаций полиморфизма *1188A/C* с ТБ на семейном материале с помощью теста Transmission/Disequilibrium: при анализе 42 семей установлено, что больные потомки наследуют аллель *IL12B*1188C* от гетерозиготных родителей в 86.7% случаев, вместо ожидаемых 50% (TDT = 8.07; *p* = 0.005).

Ассоциация аллеля гена *IL1RN*А1* с ТБ недавно обнаружена при исследовании жителей Башкирии [39], в то время как связь полиморфизма +3953A1/A2 гена *IL1B* с заболеванием установлена впервые. Аллели *IL1RN*А1* и *IL1B*(+3953A1)*, частота которых у русских больных ТБ, по сравнению со здоровыми, относительно низка, характеризуются соответственно понижением и повышением уровня экспрессии, что обуславливает их связь с более выраженным провоспалительным ответом. Кроме того, у русских больных ТБ, по сравнению со здоровыми, больше частота аллеля *IL1RN*А2*, связанного с повышением концентрации рецепторного антагониста ИЛ-1β и со снижением воспалительного ответа. Таким образом, по своей генетической конституции больные ТБ русские г. Томска должны характеризоваться относительно слабо выраженной первичной реакцией (неспецифическое воспаление) на внедрение инфекционного агента, что, видимо, является предрасполагающим к ТБ фактором.

В целом, в ходе работы установлено, что полиморфизм генов подверженности ТБ *SLC11A1*, *VDR*, *IL12B*, *IL1B* и *IL1RN* характеризуется этнической спецификой распространения и патогенетического значения. Несмотря на высокую частоту потенциально патологических вариантов генов *SLC11A1*, *IL12B* и *VDR* у коренного населения Республики Тыва, они оказываются не связаны с заболеванием, что достаточно неожиданно. Учитывая, что исследованные варианты генов ассоциированы с ТБ в русской популяции (за исключением SNP гена *VDR*), а также во многих других популяциях мира, можно предположить, что у тувинцев, в силу особенностей гаплотипического состава генофонда, на патологический эффект генов влияют продукты экспрессии других генов, обнаружение которых может быть отдельной научной задачей. Это предположение подтверждает своеобразие структуры гаметического неравновесия между исследованными вариантами генов у тувинцев по сравнению с русскими (табл. 5), однако для доказательства этого предположения необходимы функциональные исследования, например, на клеточных культурах, различающихся по гаплотипам исследованных генов. Анализ экспрессии генов в составе разных гаплотипов и изучение функции их белковых продуктов при микобактериальной инфекции или при стимуляции компонентами клеточной стенки микобактерий позволит выявить протективные и предрасполагающие к заболеванию сочетания аллелей, а последующая оценка их распространенности в популяциях тувинцев и других народов позволит проверить высказанную гипотезу.

Кроме того, можно предположить, что у тувинцев предрасположенность к ТБ определяется, в большей степени, одним или несколькими генами с сильным эффектом проявления (главные ге-

ны, майоргены). Действие их может усугубляться генами *SCL11A1*, *VDR*, *IL12B*, *IL1B* и *IL1RN*, частота патологических вариантов которых у тувинцев выше, чем в ряде других популяций. Это может объяснить тот факт, что туберкулез в Республике Тыва распространен столь широко. “Майорогенный эффект” в отношении ТБ, возможно, проявляется в определенном эпидемиологическом контексте, например, в случае заражения туберкулезной палочкой такой популяции, которая ранее не сталкивалась с этой бактерией [34]. Подобная ситуация описана в случае пережившей эпидемию ТБ большой родословной аборигенов Канады, у которой обнаружен эффект доминирования главного гена заболевания. Этот ген расположен в локусе 2q35, включающем ген *SLC11A1* (*NRAMP1*) [40]. Республика Тыва вошла в состав РСФСР в 1944 г., и это сопровождалось увеличением иммиграции в Туву переселенцев и ссыльных из европейской части России. Это могло вызвать резкий подъем заболеваемости ТБ местного населения, который удалось остановить лишь в годы организованной борьбы с заболеванием [4]. Для проверки гипотезы о преимущественно “майорогенной” структуре предрасположенности к ТБ необходим комплексный сегрегационный анализ родословных тувинцев с несколькими случаями заболевания. Это позволит тестировать разные модели наследования МФЗ (моногенные, полигенные, смешанные), а также оценивать их значение и точность описания сегрегации заболевания в исследуемых семьях с учетом средовой компоненты и других факторов [41].

В то же время, у русских жителей г. Томска, по-видимому, структура наследственной компоненты предрасположенности к ТБ в большей степени, чем у тувинцев, соответствует аддитивной полигенной, описанной для многих популяций мира, и гены *SLC11A1*, *IL12B*, *IL1B* и *IL1RN* – ее важная составная часть. Восточные славяне (в том числе русские) пришли в Сибирь из Европы, с территорий, население которых пережило длительную историю коэволюции с *M. tuberculosis*. Поэтому аллели с сильным эффектом в отношении заболевания у них исчезли под действием отбора, заместившись вариантами генов с умеренным и слабым эффектом, которые определяют особенности “популяционного иммунитета” (термин из работы [42]), предрасполагающего к развитию ТБ. Вероятно, исследованные варианты генов *SLC11A1*, *IL12B*, *IL1B* и *IL1RN*, ассоциированные с ТБ у жителей г. Томска, не исчерпывают всего разнообразия наследственных факторов предрасположенности к заболеванию.

Таким образом, при оценке вклада генов в развитие ТБ важным условием является учет эпидемиологических и этнических составляющих. Вероятно, генетический анализ с учетом этих факторов будет способствовать более точному описанию

структуры наследственной компоненты в развитии заболевания в разных популяциях человека.

Работа получила финансовую поддержку программы “Наследственный полиморфизм популяций и здоровье человека” (РИ-112/001/128).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mountain J.L., Risch N. 2004. Assessing contribution to phenotypic differences among ‘racial’ and ‘ethnic’ groups. *Nature Genet.* **36** (Suppl.), S48–S53.
2. *Генофонд и геогеография народонаселения*. 2000. Под ред. Рычкова Ю.Г. Том 1. Генофонд населения России и сопредельных стран. СПб.: Наука, 2000. 611 с.
3. Ottenhoff T.H.M., Verreck F.A.W., Hoeve M.A., van der Vosse E. 2005. Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis.* **85**, 53–64.
4. Матракин А.Г. 2004. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Республике Тыва. *Вестн. этнич. мед.* **1**, 70–72.
5. Шилова М.В. 2002. Территориальные показатели заболеваемости туберкулезом населения Российской Федерации (на 100 000) в 2000–2001 гг. *Проблемы туберкулеза.* **9**, 3.
6. Кучер А.Н., Ондар Э.А., Степанов В.А. и др. 2003. Тувинцы: гены, демография, здоровье. Томск: Печатная мануфактура, 123 с.
7. Пузырев В.П. 2003. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим. *Мед. генетика.* **2**, 498–508.
8. Forbes J.R., Gross P. 2001. Divalent-metall transport by NRAMP proteins at the interface of host-pathogen interactions. *Trends Microbiol.* **9**, 397–403.
9. Liu J., Fujiwara T.M., Buu N.T. et al. 1995. Identification of polymorphisms and sequence variants in the human homologue of the mouse Natural Resistance-Associated Macrophage Protein Gene. *Am. J. Hum. Genet.* **56**, 845–853.
10. Wilkinson R.J., Llewelyn M., Toossi Z. et al. 2000. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet.* **355**, 618–621.
11. Jouanguy E., Doffinger R., Dupus S. et al. 1999. IL-12 and IFN- γ in host defense against mycobacteria and salmonella in mice and men. *Curr. Opin. Immunol.* **11**, 346–351.
12. Morahan G., Boutis C.S., Huang D. et al. 2002. A promoter polymorphism in the gene encoding interleukin-12 p40 (IL12B) is associated with mortality from cerebral malaria and with reduced nitric oxide production. *Genes Immun.* **3**, 414–418.
13. Morahan G., Huang D., Ymer S.I. 2001. Linkage disequilibrium of a type 1 diabetes susceptibility locus with a regulatory IL12B allele. *Nature Genet.* **27**, 218–221.
14. Рудко А.А., Фрейдин М.Б., Никитин Д.Ю. и др. 2003. Исследование полиморфизма генов NRAMP1 и IL12B при туберкулезе и сальмонеллезе у жителей г. Томска. *Мед. генетика.* **2**, 32–35.
15. Wilkinson R.J., Patel P., Llewelyn M. et al. 1999. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin

- (IL)-1 receptor antagonist and IL-1 β on tuberculosis. *J. Exp. Med.* **189**, 1863–1873.
16. Hall M.A., McGlenn E., Coakley G. et al. 2000. Genetic polymorphism of IL-12 p40 gene in immunemediated disease. *Genes Immun.* **1**, 219–224.
 17. Tarlow J.K., Blakemore I.F., Lennard A. et al. 1993. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable number of an 86-bp tandem repeat. *Hum. Genet.* **91**, 403–404.
 18. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбук Дж. 1984. *Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование*. М.: Мир, 480 с.
 19. Вейр Б. 1995. *Анализ генетических данных*. М.: Мир, 400 с.
 20. Флейс Дж. 1989. *Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций*. М.: Финансы и статистика, 319 с.
 21. Hill W.G. 1974. Estimation of linkage disequilibrium in random mating populations. *Hereditary.* **33**, 229–479.
 22. Tocchio K., Regan M., Remington T. et al. 1999. Social factors associated with increases in tuberculosis notifications. *Eur. Respir. J.* **13**, 541–545.
 23. Gao P.S., Fujishima S., Mao X.-Q. et al. 2000. Genetic variants of NRAMPI and active tuberculosis in Japanese populations. *Clin. Genet.* **58**, 74–76.
 24. Liu W., Cao W.-C., Zhang C.-Y., et al. 2004. VDR and NRAMPI gene polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis among the Chinese Han population: a case-control study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **8**, 428–434.
 25. Имангулова М.М., Бикмаева А.Р., Хуснутдинова Э.К. 2004. Исследование полиморфных локусов D543N и 3-UTR гена NRAMPI у больных инфильтративным туберкулезом легких в Башкортостане. *Мед. генетика.* **4**, 376–379.
 26. Bellamy R., Ruwende C., Corra T. et al. 1998. Variation in the NRAMPI gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *New Eng. J. Med.* **338**, 640–644.
 27. Soborg C., Andersen A.B., Madsen H.O. et al. 2002. Natural resistance-associated macrophage protein 1 is associated with microscopy-positive tuberculosis. *J. Infect. Dis.* **186**, 517–521.
 28. Baghdadi J. E., Remus N., Benslimane A. et al. 2003. Variants of the human NRAMPI gene and susceptibility to tuberculosis in Morocco. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **7**, 599–602.
 29. Marquet S., Sanchez F.O., Arias M. et al. 1999. Variants of the human NRAMPI gene and altered human immunodeficiency virus infection susceptibility. *J. Infect. Dis.* **180**, 1521–1525.
 30. Bellamy R., Ruwende C., Corra T. et al. 1999. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *J. Infect. Dis.* **179**, 721–724.
 31. Roy S., Frodsham A., Saha B. et al. 1999. Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type. *J. Infect. Dis.* **179**, 187–191.
 32. Aranius V., Penn D., Slev P. et al. 1997. The nature of selection on the major histocompatibility complex. *Crit. Rev. Immunol.* **17**, 179–224.
 33. Сергиев В.П., Малышев Н.А., Дрынов И.Д. 2000. Человек и паразиты: примеры сочтанной эволюции. *Вестн. РАМН.* **11**, 15–18.
 34. Abel L., Casanova J.-L. 2000. Genetic predisposition to clinical tuberculosis: bridging gap between simple and complex inheritance. *Am. J. Hum. Genet.* **67**, 274–277.
 35. Животовский Л.А. 1984. *Интеграция полигенных систем в популяциях. Проблемы анализа комплексных признаков*. М.: Наука, 183 с.
 36. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. и др. 2002. Полиморфизм генов-кандидатов подверженности к туберкулезу у славянского населения Сибири: пилотное исследование. *Молекуляр. биология.* **36**, 788–791.
 37. Cervino A.C.L., Lakiss S., Sow O. et al. 2000. Allelic association between the NRAMPI gene and susceptibility to tuberculosis in Guinea-Conakry. *Ann. Hum. Genet.* **64**, 507–512.
 38. Ryu S., Park Y.-K., Bai G.-H. et al. 2000. 3'UTR polymorphisms in the NRAMPI gene are associated with susceptibility to tuberculosis in Koreans. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* **4**, 577–580.
 39. Имангулова М.М., Бикмаева А.Р., Хуснутдинова Э.К. 2005. Полиморфизм кластера гена интерлейкина-1 у больных туберкулезом легких. *Цитокины и воспаление.* **4**, 36–41.
 40. Greenwood C.M.T., Fujiwara T.M., Boothroyd L.J. et al. 2000. Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMPI, in a large aboriginal Canadian family. *Am. J. Hum. Genet.* **67**, 405–416.
 41. Аксенович Т.И. 2001. *Статистические методы генетического анализа признаков человека*. Новосибирск: Изд-во НГУ, 128 с.
 42. Hellriegel B. 2001. Immunoepidemiology – bridging the gap between immunology and epidemiology. *Trends Parasitol.* **17**, 102–106.