

# Исследование генетической компоненты при разных клинических проявлениях туберкулеза

Гараева А.Ф.<sup>1</sup>, Рудко А.А.<sup>1</sup>, Брагина Е.Ю.<sup>1</sup>, Бабушкина Н.П.<sup>1</sup>, Колоколова О.В.<sup>2</sup>, Липаенкова О.Н.<sup>3</sup>, Пузырев В.П.<sup>1,2</sup>, Фрейдin М.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, г. Томск, Россия, anna-garaeva@medgenetics.ru

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

<sup>3</sup> ОГБУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск, Россия

Туберкулез (ТБ) является глобальной проблемой здравоохранения как во всем мире, так и в нашей стране, особенно на территории Сибирского федерального округа и Дальнего Востока. Общеизвестным является факт наличия генетических факторов, влияющих на предрасположенность к ТБ. Целью данной работы было изучение роли полиморфизмов генов системы IL-12/IFN- $\gamma$  в развитии разных клинических форм ТБ. Исследование проведено в выборке русских жителей г. Томска: больные ТБ ( $n = 331$ ) и здоровые доноры ( $n = 279$ ). Среди больных были выделены подгруппы пациентов с первичным ( $n = 61$ ) и вторичным ( $n = 270$ ) ТБ, а также пациенты с инфильтративной ( $n = 155$ ) и диссеминированной формами ( $n = 68$ ) ТБ. Показана ассоциация аллеля А и генотипа АА гена *STAT1* (rs2066797) с развитием вторичного ТБ ( $p = 0,0097$ ). Кроме того, установлена ассоциация аллеля С и генотипа СС гена *IL12RB1* (rs17882555) с развитием инфильтративной формы заболевания ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты свидетельствуют о различиях в генетической подверженности отдельным клиническим формам ТБ.

**Ключевые слова:** туберкулез, полиморфизм, генетическая подверженность, синдром атипичных семейных микобактериозов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 09-04-00558-а.

## Studying the role of genetic component in development of different clinical forms of TB

Garaeva A.F.<sup>1</sup>, Rudlo A.A.<sup>1</sup>, Bragina E.Yu.<sup>1</sup>, Babushkina N.P.<sup>1</sup>, Kolokolova O.V.<sup>2</sup>, Lipaenkova O.N.<sup>3</sup>, Puzyrev V.P.<sup>1</sup>, Freidin M.B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: anna-garaeva@medgenetics.ru

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>3</sup> Tuberculosis hospital, Tomsk, Russia

Tuberculosis (TB) is a global health problem, both in the world and in our country, especially in the Siberia and the Far East. Well known that there are genetic factors that influence to TB predisposition. The aim of this work was studying the role of IL-12 / IFN- $\gamma$  gene polymorphisms in the development of different clinical forms of TB. The study was conducted in a population of russians in Tomsk: TB patients ( $n = 331$ ) and healthy donors ( $n = 279$ ). Patients were divided into subgroups: patients with primary ( $n = 61$ ) and secondary ( $n = 270$ ) TB. As well as patients with infiltrative ( $n = 155$ ) and disseminated ( $n = 68$ ) TB. The effect of allele A and genotype AA of the *STAT1* gene on the development of secondary TB ( $p = 0.0097$ ) was shown. Also, the association of the C allele of the *IL12RB1* gene and the CC genotype with the development of infiltrative TB has been identified. Our results suggest differences in genetic predisposition to various forms of TB.

**Key words:** tuberculosis, polymorphism, genetic susceptibility, syndrome of atypical family mycobacteriosis.

### Введение

Туберкулез (ТБ) является актуальной мировой проблемой: в 1991 году ВОЗ объявило эту инфекцию глобальной проблемой здравоохранения [1]. Несмотря на совершенствование профилактических и терапевтических мер, в мире ежегодно, по разным оценкам, регистрируется от 8 до 10 миллионов новых случаев заболевания, а смертность от ТБ и его осложнений достигает 2 миллионов случаев. Эпидемиологические показатели в нашей стране в последние годы стабилизировались, однако все еще высоки: заболеваемость всеми формами ТБ с 2013 г. составила 63,0 на 100 тыс., в 2014 — 59,6 на 100 тыс. [2, 3].

Одной из отличительных особенностей ТБ является его клинический полиморфизм. Примерно 30% мирового населения инфицировано *M. tuberculosis*; но только в 5—10% случаев инфицирование ведет к развитию активного ТБ в течение двух лет после инфицирования без/или после короткой латентной фазы (первичный ТБ) [4]. Первичный ТБ характерен для детей, протекает остро и часто ассоциирован с внелегочными поражениями, возникающими вследствие гематогенного распространения микобактерии [5]. У большинства инфицированных развивается латентная инфекция без клинических и рентгенологических признаков заболевания [6].

В 90—95% случаев латентное носительство не переходит в активную фазу до конца жизни, однако у оставшихся 5—10% носителей позднее появляются клинические признаки заболевания (вторичный ТБ) [7].

Установлен вклад генетических факторов в развитие ТБ: уровень конкордантности по ТБ у монозиготных близнецов значительно выше, чем у дизиготных [8]. В контексте исследования генетических факторов, играющих ключевую роль в патогенезе ТБ, важное место отводят генам иммунного ответа. Их функционирование определяет адекватность иммунного ответа на внедрение патогена и способность к его элиминации из организма. С этой точки зрения для исследования представляют интерес пациенты, неспособные к развитию адекватной иммунной реакции не только в ответ на *M. tuberculosis*, но и к менее патогенным видам микобактерий окружающей среды, не вызывающим в норме патологических реакций. Это явление получило название синдрома атипичных семейных микобактериозов, оно было описано в качестве отдельной нозологии в 1951 году и характеризовалось локальными или разлитыми воспалительными реакциями после БЦЖ-вакцинации, заканчивающимися часто летально [9]. Установлено, что к данному патологическому состоянию приводят мутации в 6 генах (*IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1* и *NEMO*), контролирующими функционирование системы IL-12/IFN- $\gamma$ , критически важной для Th1-опосредованного иммунного ответа. Кроме того, предполагается, что мутации и полиморфные варианты в тех же генах могут вносить вклад в развитие восприимчивости к ТБ у взрослых.

Целью настоящей работы было изучение роли полиморфизмов генов атипичных семейных микобактериозов системы IL-12/IFN- $\gamma$  в развитии разных клинических форм ТБ.

### Материал и методы

Исследованы полиморфные варианты, выявленные в ходе работы по изучению синдрома атипичных семейных микобактериозов [10]. В гене *IL12RB1* рассмотрены следующие варианты: rs11575934, rs401502, rs12461312, rs17882555, rs3746190; в гене *IFNGR1* — rs2234711, rs7749390, rs17181457; в *STAT1* — rs2066797.

Материалом для исследования послужила выборка, сформированная из банка ДНК НИИ медицинской генетики. Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП НИИ медицинской генетики ФГБНУ Томский НИМЦ РАН «Медицинская геномика». В контрольной группе (n = 279) средний возраст  $\pm$  S.D. составил  $45,4 \pm 21,7$  года. Среди индивидов контрольной группы — 208 лиц женского пола ( $45,4 \pm 21,7$  года) и 71 — мужского ( $45,7 \pm 21,8$  года). Группу больных ТБ составил 331 чел. ( $31,7 \pm 15,4$  года); из них 113 женщин ( $31,5 \pm 15,4$  года) и 218 мужчин ( $31,9 \pm 15,3$  года). Основными критериями отбора для

исследования были три условия: наличие диагноза *туберкулез* (различные формы) для пациентов и отсутствие заболевания — для здоровых доноров; отсутствие родственных связей между индивидами; этническая принадлежность (русские).

Для более детального изучения предрасположенности к развитию различных форм ТБ группа больных была разделена на подгруппы, исходя из периода инфекции: больные с первичным (n = 61) и вторичным (n = 270) ТБ. Также в группе больных ТБ были выделены подгруппы, исходя из клинической формы ТБ. Наиболее представлены были пациенты с инфильтративной (n = 155) и диссеминированной формами (n = 68) заболевания. Больные с другими клиническими формами ТБ были малочисленны, и их выделение в отдельные подгруппы было нецелесообразно.

Генотипирование осуществлялось с использованием ПЦР-ПДРФ-анализа. Структура использованных для этого праймеров и параметры температуры описаны нами ранее [10].

Полученные частоты генотипов проверялись на соответствие ожидаемым при равновесии Харди—Вайберга с помощью точного теста Фишера [11]. Анализ ассоциации исследуемых вариантов с ТБ проводился путем сравнения частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых индивидов с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. При численности генотипов менее 5 использовался точный тест Фишера. О степени ассоциации различных аллелей и генотипов с заболеванием судили по величине отношения шансов (OR) [12].

### Результаты и обсуждение

Частоты аллелей и генотипов всех изученных в настоящем исследовании полиморфизмов соответствовали ожидаемым при равновесии Харди—Вайнберга. Сравнение распределения частот аллелей и генотипов исследованных полиморфизмов генов *IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1* не выявило значимых различий между группами больных ТБ и здоровыми донорами. Стоит отметить, что SNP в этих генах ранее уже изучены в свете предрасположенности к ТБ в различных популяциях, причем полученные данные весьма противоречивы. Например, у японцев острова Куиши варианты rs11575934 и rs401502 гена *IL12RB* были ассоциированы с развитием ТБ [13]. Однако это не подтвердилось в Марокко, Индонезии и Корее [14, 15, 16]. Полиморфизмы rs2234711 и rs7749390 гена *IFNGR1* тоже изучались относительно ТБ. Одни исследователи описывают отсутствие их ассоциации с развитием ТБ в Гамбии [17], Вьетнаме [18] и Японии [19]; другие описывают ассоциацию с ТБ в Китае [20, 21], Западной Африке [22] и Уганде [23].

В настоящем исследовании статистически значимые различия частот аллелей и генотипов установлены для rs2066797 гена *STAT1* ( $p = 0,005$ ) (таблица). При расчете

отношения шансов получены данные, свидетельствующие об ассоциации частого аллеля А и генотипа АА с развитием ТБ (OR = 2,18; 0,95% CI: 1,22–3,93; p = 0,0046 и OR = 2,34; 0,95% CI: 1,27–4,35; p = 0,0032 для аллеля А и генотипа АА соответственно).

При сравнении отдельных групп пациентов с учетом периода инфицирования (первичный и вторичный) с контрольной группой установлены статистически значимые различия частот аллелей и генотипов rs2066797 гена *STAT1* у пациентов с вторичным ТБ (p = 0,0097) (таблица). При сравнении группы с первичным ТБ с контрольной группой для этого же полиморфизма не

показано статистически значимых различий (p = 0,056). При расчете отношения шансов показано, что частый аллель rs2066797\*А и генотип АА повышают риск развития вторичного ТБ (OR = 2,22; 0,95% CI: 1,19–4,17; p = 0,0068 и OR = 2,26; 0,95% CI: 1,18–4,35; p = 0,0074 для аллеля и генотипа соответственно).

Продукт гена *STAT1* выполняет ключевую функцию в активации клеточно-опосредованного иммунного ответа. Активируется *STAT1* в ответ на присоединение IFN- $\gamma$  и IFN- $\alpha/\beta$  к клеточным рецепторам, участвуя в передаче сигнала внутри клетки и активации транскрипции генов иммунного ответа. Полиморфный вари-

Таблица

## Частоты аллелей и генотипов при сравнении больных туберкулезом и контрольной группы

Ген (полиморфизм)	Генотип / Аллель	Группы сравнения, n (%)		Период инфекции, n(%)		Формы ТБ, n (%)	
		Больные ТБ	Контроль	Первичный ТБ	Вторичный ТБ	Инfiltrативный ТБ	Диссеминированный ТБ
<i>IL12RB1</i> (rs11575934)	AA	134 (43,51)	103 (40,87)	29 (47,54)	105 (40,86)	59 (41,84)	26 (41,27)
	AG	138 (44,81)	126 (50,00)	24 (39,34)	114 (44,36)	63 (44,68)	32 (50,79)
	GG	36 (11,69)	23 (9,13)	8 (13,11)	38 (14,79)	19 (13,48)	5 (7,94)
	G	34,1	34,13	32,8	37,0	35,82	33,3
$\chi^2$ (p)*		1,884 (0,390)		2,470 (0,291)	4,259 (0,119)	2,152 (0,341)	0,089 (0,957)
$\chi^2$ (p)#		0,003 (0,960)		0,030 (0,862)	0,775 (0,379)	0,159 (0,690)	0,004 (0,950)
<i>IL12RB1</i> (rs17882555)	TT	57 (19,06)	50 (21,37)	10 (17,86)	47 (19,34)	55 (39,29)	14 (28,00)
	TC	132 (44,15)	112 (47,86)	29 (51,79)	103 (42,39)	57 (40,71)	23 (46,00)
	CC	110 (36,79)	72 (30,77)	17 (30,36)	93 (38,27)	28 (20,00)	13 (26,00)
	T	41,0	47,8	43,8	40,5	59,6	51,0
$\chi^2$ (p)*		2,136 (0,344)		0,415 (0,813)	2,974 (0,226)	<b>14,801 (0,001)</b>	1,147 (0,563)
$\chi^2$ (p)#		1,690 (0,194)		0,036 (0,849)	2,019 (0,155)	<b>13,852 (0,0002)</b>	0,860 (0,354)
<i>IL12RB1</i> (rs401502)	CC	33 (11,38)	23 (9,70)	5 (9,62)	28 (11,76)	20 (14,71)	5 (8,62)
	CG	122 (42,07)	104 (43,88)	23 (44,23)	99 (41,60)	53 (38,97)	28 (48,28)
	GG	135 (46,55)	110 (46,41)	24 (46,15)	111 (46,64)	63 (46,32)	25 (43,10)
	C	32,4	31,6	31,7	32,6	34,2	32,8
$\chi^2$ (p)*		0,445 (0,801)		0,002 (0,999)	0,616 (0,735)	2,370 (0,306)	0,370 (0,831)
$\chi^2$ (p)#		0,040 (0,842)		0,010 (0,921)	0,054 (0,815)	0,401 (0,527)	0,014 (0,905)
<i>IL12RB1</i> (rs3746190)	CC	118 (35,87)	80 (32,92)	19 (31,67)	99 (36,94)	59 (38,06)	24 (35,82)
	CT	154 (46,81)	117 (48,15)	28 (46,67)	125 (46,64)	71 (45,81)	29 (43,28)
	TT	57 (17,33)	46 (18,93)	13 (21,67)	44 (16,42)	25 (16,13)	14 (20,90)
	T	40,7	42,7	45,0	39,7	39,0	42,5
$\chi^2$ (p)*		0,603 (0,740)		0,230 (0,891)	0,105 (0,575)	1,243 (0,537)	0,500 (0,779)
$\chi^2$ (p)#		0,505 (0,477)		0,085 (0,770)	0,990 (0,320)	1,072 (0,300)	0,000 (0,998)
<i>IL12RB1</i> (rs12461312)	GG	96 (30,48)	74 (30,45)	18 (30,00)	79 (30,86)	48 (32,00)	16 (26,23)
	TG	155 (49,21)	124 (51,03)	31 (51,67)	124 (48,44)	69 (46,00)	31 (50,82)
	TT	64 (20,32)	45 (18,52)	11 (18,33)	53 (20,70)	33 (22,00)	14 (22,95)
	T	44,9	44,0	44,1	44,9	45,0	48,4
$\chi^2$ (p)*		0,318 (0,853)		0,008 (0,996)	0,487 (0,787)	1,116 (0,572)	0,778 (0,674)
$\chi^2$ (p)#		0,055 (0,814)		0,006 (0,939)	0,048 (0,827)	0,037 (0,848)	0,574 (0,449)

Ген (полиморфизм)	Генотип / Аллель	Группы сравнения, n (%)		Период инфекции, n(%)		Формы ТБ, n (%)	
		Больные ТБ	Контроль	Первичный ТБ	Вторичный ТБ	Инфильтративный ТБ	Диссеминированный ТБ
<i>STAT1</i> (rs2066797)	AA	250 (91,91)	192 (84,21)	44 (95,62)	205 (92,34)	116 (89,23)	48 (90,57)
	AG	19 (7,72)	35 (15,35)	2 (4,26)	17 (7,66)	14 (10,77)	5 (9,43)
	GG	1 (0,37)	1 (0,44)	1 (2,13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	G	4,2	8,1	4,26	3,8	5,4	4,7
p (по точному тесту Фишера)*		0,0053		0,0562	0,0097	0,3579	0,4989
p (по точному тесту Фишера) #		0,0062		0,2086	0,0074	0,1787	0,3057
<i>IFNGR1</i> (rs2234711)	CC	47 (16,73)	51 (20,40)	8 (17,39)	39 (16,67)	28 (20,00)	10 (17,86)
	TC	149 (53,02)	117 (46,80)	20 (43,48)	127 (54,27)	76 (54,29)	32 (57,14)
	TT	85 (30,25)	82 (32,80)	18 (39,13)	68 (29,06)	36 (25,71)	14 (25,00)
	C	43,2	43,8	39,1	43,8	47,1	46,43
$\chi^2$ (p)*		2,265 (0,322)		0,481 (0,786)	2,791 (0,002)	2,512 (0,285)	2,041 (0,360)
$\chi^2$ (p)#		0,015 (0,903)		0,093 (0,761)	0,004 (0,949)	0,681 (0,409)	0,161 (0,688)
<i>IFNGR1</i> (rs7749390)	AA	70 (30,04)	82 (35,19)	15 (34,09)	55 (29,10)	31 (26,72)	13 (25,49)
	AG	111 (47,64)	110 (47,21)	20 (45,45)	91 (48,15)	57 (49,14)	28 (54,90)
	GG	52 (22,32)	41 (17,60)	9 (20,45)	43 (22,75)	28 (24,14)	10 (19,61)
	G	46,1	41,2	43,2	46,8	48,7	47,1
$\chi^2$ (p)*		2,394 (0,302)		0,183 (0,913)	2,648 (0,266)	3,452 (0,178)	1,781 (0,410)
$\chi^2$ (p)#		2,230 (0,135)		0,058 (0,810)	2,519 (0,113)	3,248 (0,072)	0,949 (0,330)
<i>IFNGR1</i> (rs17181457)	CC	241 (86,07)	225 (91,09)	40 (81,63)	201 (87,01)	106 (84,13)	54 (88,52)
	CT	38 (13,57)	20 (8,10)	9 (18,35)	29 (12,55)	19 (15,08)	7 (11,48)
	TT	1 (0,36)	2 (0,81)	0 (0)	1 (0,43)	1 (0,79)	0 (0)
	T	7,1	4,9	9,2	6,7	8,3	5,7
p (по точному тесту Фишера)*		0,0730		0,0828	0,2459	0,1050	0,6460
p (по точному тесту Фишера) #		0,1547		0,0941	0,2662	0,730	0,8171

Примечание.  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность; p — p-значение для оценки статистической значимости различий; \* — при сравнении генотипов; # — при сравнении аллелей; сравнение первичного и вторичного, а также инфильтративного и диссеминированного ТБ проведено с группой контроля.

ант rs2066797 расположен в девятом интроне гена, может влиять на функционирование гена, его экспрессию, активность белкового продукта [10]. С учетом влияния данного белка на IFN- $\gamma$ - и IFN- $\alpha/\beta$ -опосредованный иммунный ответ, гомозиготы по мутациям гена *STAT1* могут быть чувствительны не только к инфекциям, вызванным внутриклеточными патогенами (микобактериями), но и к вирусам (вирус простого герпеса-1, вирус Эпштейна—Барр) [24]. Инфекции у них протекают крайне тяжело и заканчиваются летальным исходом [25].

В настоящей работе также проведена оценка распространенности аллелей и генотипов исследуемых генов у пациентов с отдельными клиническими формами ТБ (инфильтративный и диссеминированный ТБ). Установлены значимые различия частот аллелей и генотипов rs17882555 гена *IL12RB1* при сравнении больных инфильтративной формой ТБ с контрольной группой ( $\chi^2 = 13,852$ ;  $p < 0,001$  и  $\chi^2 = 14,801$ ;  $p = 0,001$  для аллелей и генотипов соответственно). Носительство аллеля rs17882555\*Т и генотипа ТТ снижает риск развития инфильтративного ТБ (OR = 0,56; 0,95% CI: 0,41—0,77;



$p = 0,0001$  и  $OR = 0,56$ ; 0,95% CI: 0,33—0,95;  $p = 0,0227$  для аллеля и генотипа соответственно). В патогенезе инфильтративного ТБ наиболее выражен экссудативный компонент воспаления, лежащий в основе формирования клинической картины. Ранее уже были получены результаты для полиморфизма гена этанол-индуцированного цитохрома р450 (*CYP2E1*), указывающие на генетическую особенность развития инфильтративного ТБ [26].

Полиморфный вариант rs17882555 (с.1983+24C>T) расположен в сайте сплайсинга в тринадцатом интроне гена *IL12RB1*. Следовательно, замена в данной позиции может влиять на сплайсинг конечного белкового продукта гена — рецепторной субъединицы IL12-Rβ1, опосредованно влияя на конфигурацию молекулы зрелого белка и, возможно, ее функциональную активность. Кроме того, в данном регионе также расположен сайт связывания с фактором транскрипции TAL1, участвующим во внутриклеточной сигнализации лимфоцитов. Субъединица IL12-Rβ1 является частью рецептора для IL-12, необходимой для реализации его основного иммунологического эффекта — выработки IFN-γ, необходимого для повышения цитотоксичности макрофагов и завершения фагоцитоза *M. tuberculosis*. Мутации в данном гене приводят к отсутствию экспрессии рецепторной субъединицы на поверхности активированных Т- и НК-клеток или нарушению его структуры, что приводит к неспособности клеток вырабатывать IFN-γ в адекватном количестве. Пациенты с такими дефектами демонстрируют самые разнообразные клинические проявления и исходы микобактериальной инфекции. Как предполагают исследователи, это может свидетельствовать о наличии пока неизвестных факторов организма-хозяина и/или патогена, модулирующих итоговый фенотип [14]. Необходимо отметить, что данный полиморфный вариант практически не исследован относительно развития ТБ, за исключением популяции в Марокко, в которой не показана его ассоциация с заболеванием [14].

### Заключение

Развитие туберкулезной инфекции характеризуется несколькими этапами и широким разнообразием клинических проявлений заболевания, между тем большинство генетических исследований подверженности ТБ выполнено без детализации на отдельные клинические фенотипы. Есть основания предполагать, что выявление генетических факторов в развитии клинических особенностей туберкулезной инфекции, чрезвычайно важно для понимания патогенеза заболевания и может быть полезно для определения в том числе исходов латентной туберкулезной инфекции, которая, как известно реактивируется лишь у 5—10% инфицированного микобактерией населения в большинстве случаев по пока не установленным причинам.

В настоящем исследовании впервые показана ассоциация полиморфного варианта (rs2066797) гена *STAT1* с развитием вторичной формы заболевания и варианта (rs17882555) гена *IL12RB1* с инфильтративным ТБ. На данном этапе только накапливаются экспериментальные данные в пользу гипотезы об особенностях развития и течения инфекционного процесса в зависимости от индивидуальных вариаций в геноме человека. Например, в результате репликации в Томской популяции SNP, обнаруженных в полногеномных ассоциативных исследованиях, установлена вовлеченность разных молекулярных механизмов в развитие различных стадий инфекционного процесса, а именно отдельные варианты в разных генах ассоциированы с первичным ТБ (rs6538140, rs40363, rs1934954) и вторичным ТБ (rs10956514, rs5928363) [27]. Таким образом, существует необходимость детального подхода к изучению генетических аспектов предрасположенности к ТБ и особенностей клинического проявления инфекционного процесса, что будет определять успех возможного дальнейшего использования геномных данных в медицинской практике.

### Список литературы

1. Lin PL, Flynn JAL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J. Immunol.* 2010 Jul 1;185(1):15-22.
2. Шилова МВ. Взгляд на эпидемиологическую ситуацию с туберкулезом в российской федерации (в современных социально-экономических условиях). *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2014;4(1):34-42.
3. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2014.* Geneva: WHO; 2014.
4. Ridruechai C, Mahasirimongkol S, Phromjai J et al. Association analysis of susceptibility candidate region on chromosome 5q31 for tuberculosis. *Genes and Immunity.* 2010 Jul;11(5):416-422.
5. Cruz AT, Starke RS. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2007 Jun;8(2):107-117.
6. Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat. Rev. Immunol.* 2012 Jul 13;12(8):581-591.
7. Abel L, El-Baghdadi J, Bousfiha AA et al. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2014 May 12;369(1645):20130428.
8. Рудко АА, Пузырев ВП. Генетическая подверженность туберкулезу. *Генетика бронхолегочных заболеваний: под ред. ЛМ Огородовой, ВП Пузырева (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. Серии Чучалин АГ).* — М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. С. 122 — 139.
9. Cottle LE. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Clin. Genet.* 2011 Jan;79(1):17-22.
10. Рудко АА, Гараева АФ, Брагина ЕЮ и др. Скрининг мутаций генов атипичных семейных микобактериозов. *Медицинская генетика.* 2013;(12):14-19.
11. Вейр Б. Анализ генетических данных: Пер. с англ. — М.: Мир, 1995. — 400 с.
12. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int. J. Epidemiol.* 1993;26(6):1189-1192.
13. Akahoshi M, Nakashima H, Miyake K et al. Influence of interleukin-12 receptor β1 polymorphisms on tuberculosis. *Hum. Genet.* 2003 Mar;112(3):237-43.

14. Remus N, El Baghdadi J, Fieschi C et al. Association of *IL12RB1* polymorphisms with pulmonary tuberculosis in adults in Morocco. *JID*. 2004 Aug 1;190(3):580-587.
15. Lee HW, Lee HS, Kim DK et al. Lack of an association between interleukin-12 receptor  $\beta 1$  polymorphisms and tuberculosis in Koreans. *Respiration*. 2005 Jul-Aug;72(4):365-8
16. Sahiratmadja E, Baak-Pablo R, de Visser AW et al. Association of polymorphisms in IL-12/IFN- $\gamma$  pathway genes with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Indonesia. *Tuberculosis*. 2007 Jul;87(4):303-311.
17. Awomoyi AA, Nejentsev S, Richardson A et al. No association between interferon- $\gamma$  receptor-1 gene polymorphism and pulmonary tuberculosis in a Gambian population sample. *Thorax*. 2004 Apr;59(4):291-594.
18. Hijikata M, Shojima J, Matsushita I et al. Association of IFNGR2 gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis among the Vietnamese. *Hum. Genet*. 2012 May;131(5):675-82.
19. Kusuvara K, Yamamoto K, Okada K et al. Association of IL12RB1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes. *Int. J. Immunogenetics*. 2007 Feb;34(1):35-44.
20. He J, Wang J, Lei D et al. Analysis of functional SNP in *Ifng?Ifngr1* in chinese Han population with tuberculosis. 2010 Jun;71(6):452-458.
21. Ли J, Pan H, Chen Y et al. Genetic polymorphisms of *IFHG* and *IFNGR1* in association with the risk of pulmonary tuberculosis. *Gene*. 2014 Jun 10;543(1):140-144.
22. Cooke GS, Campbell SJ, Sillah J et al. Polymorphism within the Interferon- $\gamma$ /Receptor complex is associated with pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 2006 Aug 1;174(3):339-343.
23. Stein CM, Zalwango S, Chiunda AB et al. Linkage and association analysis of candidate genes for TB and TNFa cytokine expression: evidence for association with *IFNGR1*, *IL-10*, and *TNF* receptor 1 genes. *Hum. Genet*. 2007 Jul;121(6):663-673.
24. Chagnier A, Kong XF, Boisson-Dupuis S et al. A partial form of recessive *STAT1* deficiency in humans. *J. Clin. Invest*. 2009 Jun;119(6):1502-1514.
25. Chagnier A, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E et al. Novel *STAT1* alleles in otherwise healthy patients with mycobacterial disease. *PLoS Genet*. 2006 Aug 18;2(8):e131.
26. Bikmaeva AR, Sibiryak SV, Khusnutdinova EK. Insertion Polymorphism of the *CYP2E1* gene in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis from Bashkortostan. *Molecular Biology*. 2004;38(2):196-199.
27. Garaeva AF, Babushkina NP, Rudko AA et al. Differential genetic background of primary and secondary tuberculosis in Russians. *Meta Gene*. 2017;11:178-180.