

Н.П. Бабушкина, А.А. Рудко, М.Б. Фрейдин, А.Н. Кучер,
В.П. Пузырев, Е.С. Павлова, Е.А. Алексеева, Е.Ф. Лугинова,
А.В. Горохов, А.Ф. Кравченко, Н.Р. Романов

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ПОДВЕРЖЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗУ У РАЗНЫХ ЭТНОТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ГРУПП РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УДК 616.34-007.43-031:611.957]-089

Охарактеризована изменчивость полиморфных вариантов трех генов интерлейкинов (rs1143634 в гене IL1B, rs3212227 в гене IL12B и rs2234663 в гене IL1RN) у якутов. Ассоциаций исследованных полиморфных вариантов с туберкулезом легких у якутов не выявлено. Проведено сравнение частот аллелей и генотипов между группами больных туберкулезом и между контрольными группами трех этносов (русские, тувинцы и якуты) Сибирского региона. Показано, что различия между выборками больных из разных этнических групп носили иной характер (изменчивость частот аллелей и генотипов), чем при сравнении популяционных выборок. Полученные различия по уровню дифференциации между группами больных и контроля разной этнической принадлежности указывают на наличие расовой специфичности распределения частот аллелей и генотипов исследованных генов-кандидатов подверженности туберкулезу.

Ключевые слова: грижа, пластика, осложнения

The variability of polymorphic variants of three interleukine genes (rs1143634 in the gene IL1B, rs3212227 in IL12B gene and rs2234663 in the gene IL1RN) in Yakuts is characterized. Associations of studied polymorphic variants with pulmonary tuberculosis in Yakuts are not revealed. A comparison of allele and genotype frequencies between groups of TB patients and between control groups of three ethnoses (Russians, Tuvinians and Yakuts) of Siberia is held. It was shown that the differences between the samples of patients from different ethnic groups were of different nature (variability of allele frequencies and genotypes) than at comparing population samples. These differences in the level of differentiation between groups of patients and control of different ethnicities suggest the existence of racial specificity of the frequency distribution of alleles and genotypes of the investigated genes-candidates of susceptibility to tuberculosis.

Keywords: a hernia, plastic, complication.

Введение. Несмотря на все принимаемые меры борьбы с туберкулезом, эта инфекция остается одной из наиболее распространенных и опасных: *M. tuberculosis* инфицировано 1/3 жителей планеты, ежегодно в мире регистрируется около 9 млн. новых случаев туберкулеза, а более 2 млн. чел. умирает от этого заболевания [25]. В настоящее время мультифакториальная природа туберкулеза, как и большинства инфекционных заболеваний, не вызывает сомнения. Известно, что клиническая картина туберкулеза проявляется только у 10% людей, инфици-

рованных *M. Tuberculosis*, у остальных развивается латентная туберкулезная инфекция, проявляющаяся лишь положительной реакцией на внутрикожное введение туберкулина (реакция Манту) [29]. В распространении и развитии этого заболевания, наряду с социальными факторами (перенаселенность, бедность, миграции) и свойствами возбудителя (патогенность, резистентность к антибиотикам) большую роль играет генетически опосредованная способность организма-хозяина давать адекватный иммунный ответ на специфический патоген [34,12,22,25]. Именно поэтому все большее внимание уделяется исследованию генетических основ предрасположенности к туберкулезу, определению ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с заболеванием в различных популяциях.

В формировании иммунного ответа на большинство инфекционных агентов существенную роль играют гены, кодирующие факторы иммунной системы: цитокины, их рецепторы, транспортеры антигенов, молекулы антигенного распознавания и т.д. Исходя из патогенетической роли интерлейкинов в антимикобактериальном иммунитете, кодирующие их гены рассматривались как одни из первых генов-кандидатов подверженности ТБ, что в дальнейшем было подтверждено многочисленными исследованиями [19,27]. Можно предположить, что немаловаж-

ную роль в антимикобактериальном ответе играют интерлейкин-1 (участвующий в провоспалительном ответе и стимулирующий клеточное звено иммунитета), рецепторный антагонист интерлейкина-1 (связывающий рецептор интерлейкина-1 и ингибирующий провоспалительный ответ), интерлейкин-12 (активирующий клеточный иммунитет).

Интерлейкин-12 (*IL12*) способствует активации натуральных киллеров и Т-лимфоцитов. Цитокин состоит из гетеродимеров *ILp35* и *ILp40*, из которых наиболее критичной в антимикобактериальной защите является субъединица *IL12p40* [10]. Кодирующий субъединицу ген *IL12B* (локализован в локусе 5q31.1-q33.1) представляет собой один из трех генов, экспрессия которых, вероятно, определяет, разовьется у зараженного индивида клиническая картина туберкулеза или будет иметь место лишь латентное носительство микобактериальной инфекции [21]. Кроме того, *IL12B* является одним из шести генов, в которых описаны мутации, вызывающие при заражении даже слабопатогенными штаммами микобактерий моногенную подверженность микобактерийным заболеваниям [13, 14, 17]. В гене *IL12B* также находится ряд полиморфных вариантов, взаимосвязь которых с иммунным ответом неоднократно показана, причем для некоторых из них найдены

НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН: **БАБУШКИНА Надежда Петровна** - к.б.н., с.н.с., nad-babushkina@medgenetics.ru, **РУДКО Алексей Анатольевич** - к.м.н., гл. врач Генетической клиники, **ФРЕЙДИН Максим Борисович** - к.б.н., с.н.с., **КУЧЕР Аксана Николаевна** - д.б.н., зав.лаб., **ПУЗЫРЕВ Валерий Павлович** - акад. РАМН, проф., директор института; **ПАВЛОВА Екатерина Сергеевна** - к.м.н., ученый секретарь НПЦ «Фтизиатрия» МЗ РС (Я); **АЛЕКСЕЕВА Елизавета Александровна** - м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН; **ЛУГИНОВА Евдокия Федоровна** - к.м.н., зам.гл. врача РДТС по лечебной работе; **ГОРОХОВ Александр Вадимович** - м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН; **КРАВЧЕНКО Александр Федорович** - д.м.н., проф., директор НПЦ «Фтизиатрия» МЗ РС (Я); **МАКСИМОВА Надежда Романовна** - к.м.н., гл.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН.

Таблица 1

Структура праймеров и параметры генотипирования исследованных локусов

Ген, локализация	Полиморфный вариант	Структура праймеров	Т отжига праймеров	Метод детекции	Размер фрагментов, п.о.
<i>IL12B</i> 5q31.1-q33.1	rs3212227 A1188C	F: 5'TTCTATCTGATTTGCTTTA3' R: 5'TGAAACATTCACATACATCC3'	43 °C	ПЦР / ПДРФ <i>Taq I</i>	233; 165+68
<i>IL1B</i> 2q14	rs1143634 +3953A1/A2	F: 5'GTTGTTCATCAGACTTTGACC3' R: 5'TTCAGTTCATATGGACCAGA3'	58 °C	ПЦР / ПДРФ <i>Taq I</i>	220; 148+72
<i>IL1RN</i> 2q14	rs2234663 VNTR	F: 5'TCCTGGTCTGCAGGTAA3' R: 5'CTCAGCAACACTCCTAT3'	60 °C	VNTR	A1-410 A2-240 A3-500 A4-325 A5-595

ассоциации с различными патологиями, в том числе и с такими инфекционными заболеваниями, как малярия и сальмонеллез [10, 11]. Наиболее часто изучаются ассоциации полиморфного варианта A1188C (rs3212227), расположенного в 3'-нетранслируемой области гена *IL12B*, частота аллелей которого значительно различается в разных популяциях [15]. Выявлено, что аллель 1188C снижает экспрессию *IL12B in vivo*, и, таким образом, может негативно влиять на иммунный ответ организма [11].

IL1B (ген одного из ключевых цитокинов развития воспалительного ответа) и ген *IL1RN* (кодирующий рецепторный антагонист, взаимодействующий с рецептором к *IL-1* и, таким образом, ингибирующий провоспалительный ответ) находятся в одном кластере в хромосомном участке 2q14 [23]. Для одного из полиморфных вариантов гена *IL1B* (+3953A1+), расположенного в экзоне 5, установлена связь с повышением продукции кодируемого цитокина [20]. Обнаружена ассоциация гаплотипа (по трем SNP) этого гена с туберкулезом у японцев [12]. Во втором интроне гена *IL1RN* находится VNTR полиморфизм, обусловленный tandemно повторяющимся от 2 до 6 раз мономером из 86 п.о. [23]. Аллель A2 (2 повтора) и в гомо- и в гетерозиготном состоянии приводит к повышенной продукции *IL1Ra*, что определяет усиленную блокировку рецептора к *IL1* и понижение провоспалительного эффекта цитокина. *In vitro* обнаружена ассоциация гаплотипа *IL1RN* A2-/IL-1β(+3953)A1+ с низкой экспрессией *IL1RN* и повышенным уровнем *IL-1B*, что проявляется в провоспалительном фенотипе. Обнаружена ассоциация этого гаплотипа с туберкулезным плевритом [20].

В настоящем сообщении приводятся результаты исследования ассоциаций полиморфных вариантов в трех генах интерлейкинов (rs1143634 в гене *IL1B*, rs3212227 в гене *IL12B* и rs2234663 в гене *IL1RN*) с туберкулезом у якутов;

а также сравнения частот аллелей и генотипов больных туберкулезом трех этнических групп Сибирского региона – русских, тувинцев и якутов, и соответствующих им контрольных выборок.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужила ДНК 157 больных туберкулезом легких из Республики Саха (Якутия). Сбор образцов крови и установление диагноза производилось сотрудниками Якутского научного центра комплексных медицинских проблем СО РАМН и НПЦ «Фтизиатрия». В качестве контрольной выборки использована ДНК жителей Якутии без инфекционно-аллергических заболеваний (135 чел.), не являющихся (по данным анкет) родственниками первой и второй степени родства.

Структура праймеров, температуры отжига и паттерны рестрикции представлены в табл.1. Генотипирование проводили, как описано ранее методом ПЦР-ПДРФ-анализа (для *IL12B* [15] и *IL1B* [20]) и ПЦР (для *IL1RN* [23]). Гидролиз специфическими эндонуклеазами рестрикции проводили согласно протоколу фирмы-производителя (ООО «СибЭнзим»). Продукты фракционировали в 3%-ном агарозном геле, окрашенном бромистым этидием.

Первичные данные (по частотам аллелей и генотипов) для больных туберкулезом тувинцев и русских и соответствующих им контрольных групп взяты из работ Рудко А.А. [7] и Колоколовой О.В. [3].

Сравнение наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга проводили с помощью критерия χ^2 и точного теста Фишера в стандартном пакете программ STATISTICA 6. Для оценки гетерогенности по частотам аллельных вариантов использован χ^2 тест, генотипов - G_H -тест [26]. Вклад межпопуляционной изменчивости в ее тотальную величину оценивали с помощью критерия Fst (AMOVA) в пакете программ Arlequin 3.1.1.1.

Результаты и обсуждение. Для всех изученных полиморфных вариантов (rs 3212227 (*IL12B*), rs1143634 (*IL1B*), rs2234663 (*IL1RN*)) не было обнаружено отклонения от равновесия Харди-Вайнберга как в контроле, так и в группе больных туберкулезом (табл.2).

Для сравнения частот аллелей и генотипов VNTR-полиморфизма гена *IL1RN*, в связи с множественностью аллельных вариантов и высокой частотой одного из аллелей (A1), частоты генотипов группировали следующим образом: первую группу составили гомозиготы A1/A1, вторую - A1/другой вариант, третью – все другие сочетания аллелей; при сравнении частот аллелей первая группа была представлена аллелем A1, в качестве альтернативного варианта – сумма частот встречаемости всех минорных аллелей. Полокусные попарные сравнения с помощью критериев χ^2 и Фишера не показали значимых отличий по распределению генотипов между контрольной группой и группой больных туберкулезом (табл. 2); не выявлено также различий по частотам аллелей изученных локусов.

В исследованиях, посвященных изучению генетической подверженности туберкулезу, в которых рассматривались аналогичные полиморфные варианты, были получены достаточно противоречивые результаты. Так, в Республике Тува не было выявлено ассоциаций полиморфных вариантов генов *IL1B*, *IL1RN* и *IL12B* с заболеванием [7]. При изучении туберкулеза у славянского населения г. Томска у больных наблюдалось значимое повышение частот аллелей 1188C (*IL12B*), +3953A2 (*IL1B*), A2 (*IL12RN*); были показаны предрасполагающие к заболеванию эффекты генотипов A1/A2 VNTR (ген *IL1RN*) и 1188CC (ген *IL12B*) и протективная в отношении вторичного туберкулеза роль генотипа A1/A1 (ген *IL1RN*) [3]. В этнически смешанной группе из русских, татар и башкир

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов у больных туберкулезом и в контрольной группе из якутской популяции

Гены	Генотипы и аллели	Контроль	Туберкулез	G_H/χ^2 , p, F
<i>IL12B</i>		n=135	n=131	
	AA	49,63	46,565	$G_H=0,86$, $p>0,05$, $F=0,656$
	AC	41,48	46,565	
	CC	8,89	6,87	
	$\chi^2_{\text{рхв}}(p)$	0,000 (0,998)	0,493 (0,482)	
	A	70,37	69,85	$\chi^2=0,02$, $p=0,895$
	C	29,63	30,15	
<i>IL1B</i>		n=134	n=148	
	1/1	82,84	81,08	$G_H=0,19$, $p>0,05$, $F=0,906$
	1/2	15,67	17,57	
	2/2	1,49	1,35	
	$\chi^2_{\text{рхв}}(p)$	0,153 (0,696)	0,013 (0,911)	
	1	90,67	89,86	$\chi^2=0,10$, $p=0,747$
	2	9,33	10,14	
<i>IL1RN</i>		n=126	n=155	
	A1/A1	70,63	68,53	$G_H=0,30$, $p>0,05$, $F=0,863$
	A1/A2	19,84	21,68	
	A1/A3	0	2,1	
	A1/A4	3,97	2,8	
	A2/A2	5,56	4,2	
	A4/A4	0	0,7	$\chi^2=0,05$, $p=0,827$
	$\chi^2_{\text{рхв}}(p)$	0,419	0,106	
	A1	82,54	81,82	
	A2	15,48	15,04	
	A3	0	1,05	
	A4	1,98	2,1	

Примечание: Здесь и далее: критерий χ^2 использован для сравнения распределения частот аллелей между сравниваемыми группами; G_H -тест – для сравнения частот генотипов ($df=2$ во всех случаях); $\chi^2_{\text{рхв}}$ – для проверки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга; p – достигнутый уровень значимости; F – критерий Фишера.

с инфильтративным туберкулезом легких зарегистрированы различия в распределении частот генотипов и аллелей VNTR-полиморфизма гена *IL1RA* ($p<0,0001$), частота аллеля A2 у больных была в 2 раза выше, чем в контроле; а по варианту +3953C/T гена *IL1B* между группой больных и контрольной группой отличий не зарегистрировано ($p=0,564$) [2]. Для коренного населения Гамбии, согласно одним исследованиям, генотип A2/A2 гена *IL1RN* является протективным по отношению к развитию туберкулеза [16], согласно другим – не выявляется различий между контрольно группой и больными с туберкулезом легких по полиморфизму генов *IL1B* и *IL1RN* [24]. Между выборками больных легочным туберкулезом из Индии и контрольной группой также не было найдено различий по частотам генотипов *IL1RN* [19].

Обращает на себя внимание тот факт, что в разных этнических группах одни и те же аллели или генотипы связаны с различными признаками, отражающими характер течения туберкулеза и вариациями в их проявлениях. Такая ситуация вообще свойственна

сложнонаследуемым патологиям; она является результатом как ко-эволюции человека и воздействующих на него патогенов, так и особенностей среды, в которой проживает та или иная этнотерриториальная группа. Для инфекционных заболеваний большую роль в этом играет непосредственно возбудитель и его распространенность в различных популяциях человека. Известно, что эпидемиологические показатели туберкулеза в Сибири хуже, чем в среднем по России [1, 4, 8, 9]. Особенно высокие уровни заболеваемости туберкулезом регистрируются среди коренного населения национальных округов территорий Севера. Так, при среднем по России в 1995 и 1996 гг. показатели заболеваемости туберкулезом детей 11,5 и 12,6 на 100 тыс. детского населения соответственно в ряде регионов эти показатели были значительно выше, в частности для Якутии эта величина составила 46,7 и 46,6 на 100 тыс. населения для соответствующих периодов. И эти показатели были не самые высокие, например, они максимальны в Камчатской области (99,1 и 131,4 на 100 тыс.

населения) и Республике Тыва (82,8 и 89,9), близкие значения определяются для Республики Бурятия (соответственно 43,0 и 56,7), Северной Осетии (55,4 и 65,6 на 100 тыс. населения), Магаданской области (31,8 и 61,4) и Республики Алтай (28,0 и 31,6 на 100 тыс. населения) [5]. Таким образом, социально-экономическая и физическая среда во многом определяют распространенность туберкулеза. Кроме этого, известно, что в разных этнических группах в широких пределах варьируют частоты полиморфных вариантов множества генов, в том числе и тех, которые определяют подверженность мультифакториальной патологии, включая и инфекционную [6].

В настоящем исследовании было проведено сравнение частот аллелей и генотипов как групп больных туберкулезом, так и контрольных групп в трех популяциях (русские г. Томска [3], тувинцы [7] и якуты – настоящее исследование) Сибирского региона.

Между сравниваемыми контрольными группами выявлены статистически значимые различия по генотипической структуре изученных генов (табл. 3). Якуты отличались от тувинцев только по частотам аллелей гена *IL12B* ($p<0,05$); от русских – по распределению частот аллелей SNP генов *IL1B* и *IL12B*. Однако наибольшие различия выявлены при сравнении тувинцев и русских (по распределению аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов *IL12B* и *IL1RN* ($p<0,001$ и $p<0,05$ соответственно) и по частотам аллелей гена *IL1B* ($p<0,05$)). То, что якуты, тувинцы и русские различаются по изменчивости привлеченных к исследованию локусов, подтверждается и при сравнении значений популяционно-специфического Fst-индекса ($p<0,05$) в тесте AMOVA; процент межпопуляционной дисперсии составил 2,62%.

Сопоставление групп больных туберкулезом разной этнической принадлежности показало, что все три этнические группы Сибирского региона также различаются между собой, но характер этих отличий несколько меняется (табл. 4). Как и при сравнении контрольных групп, якуты и тувинцы различаются между собой только по гену *IL12B*, однако не только по частотам аллелей, но и по распределению генотипов (в обоих случаях $p<0,05$). Группы больных туберкулезом якутов и русских, как и контрольные, различаются по распределению аллелей и генотипов гена *IL1B*, однако достоверных различий по распространенности полиморфных вариантов SNP A1188C гена *IL12B* не зафиксировано, но выяв-

Таблица 3

Частоты аллелей и генотипов и результаты их сравнения
в трех сибирских этнотерриториальных контрольных группах

	Генотипы и аллели	Якуты	Тувинцы	Русские	G _H /χ ² , p		
		n=135	n=263	n=129	Я-Т	Я-Р	Т-Р
IL12B	AA	0,496	0,395	0,659	5,27 >0,005	14,68 <0,001	39,70 <0,001
	AC	0,415	0,453	0,333			
	CC	0,089	0,152	0,008			
	A	0,704	0,622	0,826			
	C	0,296	0,378	0,174			
IL1B		n=134	n=263	n=139	3,35 >0,05	11,75 <0,01	4,76 >0,05
	1/1	0,828	0,749	0,648			
	1/2	0,157	0,232	0,316			
	2/2	0,015	0,019	0,036			
	1	0,907	0,865	0,806			
IL1RN	2	0,093	0,135	0,194	0,112	0,001	0,035
		n=126	n=262	n=140	1,91 >0,05	1,43 >0,05	8,02 <0,02
	A1/A1	0,706	0,725	0,664			
	A1/A2	0,198	0,118	0,193			
	A1/A3	0	0,019	0,029			
	A1/A4	0,040	0,11	0,021			
	A2/A2	0,056	0,004	0,086			
	A2/A3			0,007			
	A2/A4		0,012				
	A3/A3		0,004	0			
	A4/A4	0	0,008				
	A1	0,825	0,849	0,786			
	A2	0,155	0,069	0,186			
	A3	0	0,013	0,018	0,557	1,088	4,715
	A4	0,020	0,069	0,01	0,455	0,297	0,030

Таблица 4

Частоты аллелей и генотипов и результаты их сравнения
в группах больных туберкулезом из трех сибирских популяций

	Генотипы и аллели	Якуты	Тувинцы	Русские	G _H /χ ² , p		
		n=131	n=233	n=279	Я-Т	Я-Р	Т-Р
IL12B	AA	0,466	0,386	0,581	9,24 <0,01	4,85 >0,05	26,98 <0,001
	AC	0,466	0,438	0,358			
	CC	0,068	0,176	0,061			
	A	0,698	0,605	0,76			
	C	0,301	0,395	0,24			
IL1B		n=148	n=234	n=301	0,56 >0,05	31,00 <0,001	38,92 <0,001
	1/1	0,811	0,791	0,561			
	1/2	0,176	0,201	0,359			
	2/2	0,013	0,008	0,08			
	1	0,899	0,891	0,741			
IL1RN	2	0,101	0,109	0,259	0,831	0,000	0,000
		n=143	n=235	n=299	2,86 >0,05	10,68 <0,01	19,59 <0,001
	A1/A1	0,685	0,664	0,528			
	A1/A2	0,217	0,14	0,335			
	A1/A3	0,021	0,013	0,034			
	A1/A4	0,028	0,162	0,004			
	A2/A2	0,042	0,004	0,084			
	A2/A3			0,013			
	A2/A4		0,004				
	A3/A3		0	0,003			
	A4/A4	0,007	0,013				
	A1	0,821	0,714	0,821			
	A2	0,077	0,258	0,077			
	A3	0,006	0,027	0,006	0,000	10,577	16,064
	A4	0,096	0,001	0,096	0,992	0,001	0,000

лены достоверные различия по VNTR в гене *IL1RN*. С высоким уровнем достоверности ($p < 0,001$) выявлены различия по частотам и аллелей и генотипов всех исследованных генов между тувинцами и русскими.

У больных во всех этнических группах, по сравнению с контрольной выборкой, наблюдается снижение частоты аллеля A и генотипа AA гена *IL12B* и

увеличение частоты аллеля C, а также снижение частоты аллеля A1 и генотипа A1A1 гена *IL1RN* и увеличение частоты генотипа A1A2. В то же время для гена *IL1B* выявляются разнонаправленные изменения частот аллелей и генотипов у больных по сравнению с контрольными группами для соответствующих этнических групп: у якутов и русских частота аллеля 1 и генотипа

1/1 снижается, а у тувинцев – возрастает; частота генотипа 2/2 возрастает только у русских, а у якутов снижается, как и у тувинцев. Для русских и тувинцев ранее проводился поиск ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов с различными (качественными и количественными) клиническими признаками заболевания. В результате этих исследований было показано, что с различными параметрами туберкулеза ассоциированы разные полиморфные варианты исследованных генов. Так, взаимосвязь с различными количественными признаками (сдвиг лейкоцитарной формулы, уровень СОЭ), патогенетическими значимыми для туберкулеза, и с деструкцией легочной ткани (качественный признак) в Республике Тува показана для аллеля A2+ VNTR гена *IL1RN* [7], а у славянского населения г. Томска – для всех полиморфных вариантов, рассматриваемых в настоящем исследовании [3]. Кроме того, у славянского населения эти варианты ассоциированы с распространением патологического процесса; результаты, полученные в исследовании «случай-контроль», подтверждены в ряде случаев на семейной выборке [3].

Применение теста AMOVA для сравнения выборок, не являющихся популяционными, не вполне корректно, однако было интересно, насколько изменятся его результаты при сравнении групп больных из трех сравниваемых этносов. В результате анализа молекулярной изменчивости значимые различия сохранились, более того, процент межпопуляционной изменчивости оказался выше, чем при сравнении контрольных групп, и составил 4,29%. Поскольку для тувинцев и якутов между больными и контрольной группой не показано статистически значимых отличий по частотам аллелей и генотипов изученных полиморфных вариантов генов интерлейкинов, и лишь для русских при сравнении группы больных туберкулезом с контролем различия выявляются, то можно предположить, что именно русские вносят наибольший вклад в формирование межпопуляционной изменчивости при сравнении групп больных туберкулезом. Полученные различия говорят о расовой специфичности распределения частот аллелей и генотипов исследованных генов-кандидатов подверженности туберкулезу.

В целом исследованные гены вовлечены в формирование туберкулеза для русского населения (европеоидная популяция) и в формирование осо-

бенностей течения болезни в монголоидных группах (показано у тувинцев). Можно предположить, что в монголоидных популяциях их влияние, вероятно, подвергается значительным модификациям со стороны генов с более сильным эффектом. Следовательно, необходимо проведение дальнейших более детальных исследований подверженности туберкулезу в разных этнотерриториальных группах.

Выполнено при частичной поддержке Гранта Президента РФ «Структура генетической подверженности туберкулезу в сибирских популяциях», № МК-2115.2009.7

Литература

1. Антонова Н.В. Научно-организационные основы построения системы мониторинга туберкулеза (социально-гигиеническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Антонова. – М., 2007. – 26 с.
2. Имангулова М.М. Полиморфизм кластера гена интерлейкина 1 у больных туберкулезом легких / М.М. Имангулова, А.Р. Бикмаева, Э.К. Хуснутдинова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 36-41.
3. Колоколова О.В. Аллельные варианты генов-кандидатов подверженности туберкулезу у русского населения Западной Сибири: дисс. на соиск. канд. мед. наук / О.В. Колоколова. – Томск. – 2005. – 127 с.
4. Кононенко В.Г. Туберкулез легких – эпидемиология и парентеральная химиотерапия. / В.Г. Кононенко, В.А. Шкурупий. – Новосибирск: НЦКЭМ СО РАМН, НГМА. – 2002. – 165 с.
5. Прохоров Б.Б. Окружающая среда и здоровье населения России // Web-Атлас: «Окружающая среда и здоровье населения России». – 1998. – (<http://www.sci.aha.ru/ATL/ra00.htm>)
6. Пузырев В.П. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека / В.П. Пузырев, М.Б. Фрейдин, А.Н. Кучер. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2007. – 320 с.
7. Рудко А.А. Аллельные варианты генов подверженности к туберкулезу у тувинцев: дисс. на соискание канд. мед. наук / А.А. Рудко. – Томск, 2004. – 123 с.
8. Система борьбы с туберкулезом в Сибири / Туберкулез – старая проблема в новом тысячелетии / Краснов В.А. [и др.] // Сборник тезисов международной конференции. – М.: «Медицина и жизнь», 2002. – С. 95-97.
9. Урсов И.Г. Эпидемиология туберкулеза и диспансеризация населения. – Новосибирск: ГП «Новосибирский полиграфкомбинат», 2003. – 182 с.
10. A functional promoter variant in *IL12B* predisposes to cerebral malaria / S. Marquet [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2008. – V. 17. – P. 2190–2195.
11. A TaqI polymorphism in the 3'UTR of the *IL-12p40* gene correlates with increased *IL-12* secretion / D. Seegers [et al.] // Genes and immunity. – 2002. – № 3. – P. 419-423.
12. Association of *IL12RB1* polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes / K. Kusuha [et al.] // Int J Immunogenet. – 2007. – V. 34. – P. 35-44.
13. Bellamy R. Genetic susceptibility to tuberculosis in human population / R. Bellamy // Thorax. – 1998. – V. 53. – P. 588-593.
14. Dorman S.E. Interferon- γ and interleukin-12 pathway defects and human disease / S.E. Dorman, S.M. Holland // Cytokine and Growth Factors Reviews. – 2000. – №11. – P. 321-333.
15. Genetic polymorphism of *IL-12 p40* gene in immunemediated disease / M.A Hall [et al.] // Genes Immunity. – 2000. – V.1. – P. 219-224.
16. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: A genome-wide scan / R. Bellamy [et al.] // PNAS. – 2000. – V. 97. – P. 8005–8009.
17. Host genetics of mycobacterial diseases and men: forward genetic studies of BCG-osis and tuberculosis / A. Fortin [et al.] // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. – 2007. – N.8. – P. 163-192.
18. Hunter C.A. Cytokine and T-cell in host defense / C.A. Hunter, S.L. Reiner // Current Opinion in Immunology. – 2000. – № 12. – P. 413-418.
19. Influence of non-MHC genes on lymphocyte response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens & tuberculin reactive status in pulmonary tuberculosis / P. Selvaraj [et al.] // Indian J Med Res. – 2000. – V. 112. – P. 86-92.
20. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and *IL-1 β* on tuberculosis / R.J. Wilkinson [et al.] // J. Exp. Med. – 1999. – V. 189. – № 12. – P. 1863-1873.
21. Messenger RNA Expression of *IL-8*, *FOXP3*, and *IL-12B* Differentiates Latent Tuberculosis Infection from Disease1 / B. Wu [et al.] // The J. of Immunology. – 2007. – V. 178. – P. 3688–3694.
22. Möller M. Past, present and future directions in human genetic susceptibility to tuberculosis / M. Möller, E. de Wit, E.G. Hoal // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2009. – V. 2. – P. 1-24.
23. Polymorphism in human *IL-1* receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable number of an 86-bp tandem repeat / J.K. Tarlow [et al.] // Human Genetics. – 1993. – V. 91. – P. 403-404.
24. Polymorphism in *IL1B*: *IL1B*-511 association with tuberculosis and decreased lipopolysaccharide-induced *IL-1 β* in IFN- γ primed ex-vivo whole blood assay / A.A. Awomoyi [et al.] // J of Endotoxin Research. – 2005. – V. 11. – P. 281-286.
25. Rook G.A.W. M. tuberculosis: immunology and vaccination / G.A.W. Rook, G. Seah, A. Ustianowski // Eur. Respir. J. – 2001. – V.17. – P. 537-557.
26. Sokal R.R. Biometry. / R.R. Sokal, F.J. Rohlf / N.Y.: W.H. Freeman and Co. – 1980. – 856 p.

Ж.В. Выходцева, И.С. Пинелис, И.Д. Ушницкий, Н.Д. Векслер СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

УДК 616–006(616.31 617.52–089)

Проведено иммунологическое обследование 44 больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области. Выявлено снижение показателей клеточного иммунитета у больных. При изучении гуморального звена иммунитета установлено снижение концентрации IgG у лиц с распространенным опухолевым процессом.

Ключевые слова: клеточный и гуморальный иммунитет, рак челюстно-лицевой области.

We studied a condition of immunity at patients with malignant tumours of maxillofacial area. Decrease of data of cellular immunity at patients with malignant tumours of maxillofacial area is revealed. Decrease of only IgG concentration at persons with wide-spread tumoral process is established at studying of humoral immunity.

Keywords: cellular and humoral immunity, cancer of maxillofacial area.

ВЫХОДЦЕВА Жанна Владимировна – врач челюстно-лицевой хирург РБ№2-ЦЭМП, vzhv27@mail.ru; **ПИНЕЛИС Иосиф Семенович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Читинской государственной медицинской академии, pinelis1@mail.ru; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ ЯГУ, incadim@mail.ru; **ВЕКСЛЕР Нелли Давидовна** – к.м.н., доцент МИ ЯГУ.

Введение. Несмотря на современные достижения медицинской науки и широкое развитие профилактического противоракового направления, злокачественные опухоли устойчиво занимают третье место среди причин досрочной летальности [3,4,7,11]. В настоящее время хорошо известно, что для борьбы со злокачественными новообразованиями организм реали-

зует естественные факторы защиты и формирует специфический иммунитет. С другой стороны, неопластические клетки оказывают иммуносупрессорное действие на иммунную систему больного [1, 2, 4, 5, 10]. Кроме того, следует учитывать, что течение злокачественной опухоли, а также возникающая и связанная с ней интоксикация организма, неустойчивое психологи-