

Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям.

IV. Туберкулез

С. Н. Щербо, Д. С. Щербо, Н. А. Соколова, М. И. Савина, Т. И. Туркина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматриваются вопросы, связанные с генетической предрасположенностью и устойчивостью к туберкулезу. Генетические факторы в значительной мере определяют восприимчивость организма к различным заболеваниям, в том числе инфекционным. Основное влияние уделяется генам главного комплекса гистосовместимости и toll-подобных рецепторов. Рассмотрены некоторые генетические полиморфизмы, ответственные за устойчивость и предрасположенность к туберкулезу и связанным с ними клиническим последствиям. Знание молекулярно-генетических биомаркеров необходимо для выделения групп риска и проведения предиктивных мероприятий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез, генетическая предрасположенность, однонуклеотидные полиморфизмы, лабораторные биомаркеры, Toll-подобные рецепторы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic predisposition and resistance to certain infectious diseases. IV. Tuberculosis

S. N. Shcherbo, D. S. Shcherbo, N. A. Sokolova, M. I. Savina, T. I. Turkina

Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

The review discusses issues related to genetic predisposition and resistance to tuberculosis. Genetic factors largely determine susceptibility to various diseases, including infections. The main focus is on the genes of the major histocompatibility complex and toll-like receptors. A number of genetic polymorphisms responsible for resistance and predisposition to tuberculosis and related clinical consequences are considered. Knowledge of molecular genetic biomarkers is necessary to identify risk groups and carry out predictive measures.

KEY WORDS: tuberculosis, genetic predisposition, single nucleotide polymorphisms, laboratory biomarkers, Toll-like receptors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Туберкулез (ТБ) относится к МФЗ (мультифакторным заболеваниям): распространение и развитие инфекционных болезней связано с социальными факторами и биологическими свойствами (патогенность и антибиотикорезистентность), генетически опосредованной способностью организма хозяина давать адекватный иммунный ответ на специфический патоген. ТБ являются основным фактором естественного отбора в человеческих популяциях, что обуславливает их разнообразие. Дж. С. Холдейн, выдвинувший данный постулат в середине 1900-х годов, предполагал, что основным фактором отбора у негроидов является малярия, а у европеоидов – туберкулез. Инфекции, вызванные микобактериями туберкулеза, находятся на подъеме, по оценкам, в мире до 9 млн новых случаев заражения и 2 млн смертей в год. Несмотря на высокую контагиозность и распространенность *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) в природе, заболевание возникает не у всех лиц, контактирующих с возбудителем, а примерно у 10%, что свидетельствует о значительной роли в развитии болезни индивидуальных особенностей больного, состояния его иммунного статуса [1, 2], который во многом определяется генетическими факторами, в первую очередь системой HLA II класса. Это наиболее значимое звено генетического

контроля восприимчивости к инфекционным заболеваниям вообще и к ТБ, в частности, поскольку здесь расположены гены, ответственные за распознавание патогена, кооперацию клеток и развитие иммунных реакций. К настоящему времени известно более 4 тыс. моногенных болезней, являющихся следствием мутаций единичного гена, а также более 600 хромосомных болезней, обусловленных изменением числа или структуры хромосом. Однако доля их неизмеримо мала среди всей патологии у человека в сравнении с МФЗ, при которых пожизненный риск возникновения заболевания достаточно высок. Для возникновения ТБ вероятно, определенную роль играют половые гормоны, так как туберкулезом и аспергиллезом чаще болеют мужчины (69–75%). Однако клиническое значение генетических факторов макро- и микроорганизма для развития и прогноза течения ТБ представлено в настоящее время недостаточно. В разных популяциях мира доказана ассоциация заболеваний туберкулеза и лепрой более чем с 140 генами (база данных HuGENet), которые вовлечены в развитие, характер заболевания и реакцию на лечение.

Достижения последних десятилетий в области фундаментальной иммуногенетики позволили перейти от изучения антигенов к исследованию генов иммунного ответа человека

на молекулярно-генетическом уровне. Полиморфизмы генов *SLC11F1*, *VDR*, *IL1B*, *IL1RA*, *IL1BB*, видимо, могут определять особенности течения туберкулеза. Генетическая предрасположенность связана с особенностями функционирования системы внутриклеточного клиренса фагоцитов, с дефектами системы гуморальных факторов резистентности слизистых оболочек, с определенными белками, экспрессируемыми генами главного комплекса гистосовместимости (HLA I и II классов). Мутации в трех разных генах, связанных с продукцией и функционированием сурфактантов (смесь поверхностно-активных веществ, выстилающая легочные альвеолы изнутри находящаяся на границе воздух-жидкость), приводят к дефициту этих белков и развитию ряда острых и хронических болезней легких. Получены ассоциации с антигенами HLA-комплекса, и были обнаружены маркеры, проявившие связь с заболеванием в нескольких популяциях (B15, B5, B12, Cw1), некоторые ассоциированы с отдельными его клиническими проявлениями и формами течения. Антиген IL27 ассоциирован с благоприятным течением, а DR2 с восприимчивостью к ТБ, хронизацией и более тяжелым течением. Результаты исследований свидетельствуют о тесной связи между наличием определенных аллелей HLA-DQB1* и HLA-DRB1* в генотипе больного и вариантом развития инфекции, клинической картиной, типом тканевой реакции и параметрами иммунитета. При выборе адекватного режима лечения необходимо принимать во внимание не только свойства микроорганизма, но и данные генотипирования больного [3]. Больные с впервые выявленным туберкулезом легких в сравнении со здоровыми людьми достоверно реже являются носителями 03 аллеля локуса HLA-DQB1*, что указывает на его протективную роль, и не отличаются по частоте встречаемости аллелей локуса HLA-DRB1*. Для впервые выявленных больных, имеющих в генотипе 03 аллель HLA-DQB1* и выделяющих МБТ других семейств, кроме Beijing, присущи специфические поражения, быстрая инволюция воспалительных и деструктивных изменений. Наиболее неблагоприятно хронический туберкулез легких протекает при заражении МБТ семейства Beijing и наличии в генотипе больного таких сочетаний аллелей, как: 05 аллеля HLA-DQB1* и 16 HLA-DRB1*, 03 аллеля HLA-DQB1* и 16 HLA-DRB1*, 02 аллеля HLA-DQB1* и 04 HLA-DRB1*. Для точного прогнозирования варианта течения ТБ необходимо проводить генетическое типирование аллелей локусов HLA-DRB1* и HLA-DQB1*. При идентификации в генотипе 03 аллеля HLA-DQB1* впервые выявленным больным туберкулезом органов дыхания показана комплексная терапия с применением Беталейкина®. При наличии в генотипе пациентов 05 аллеля HLA-DQB1* и 16 HLA-DRB1*, 03 аллеля HLA-DQB1* и 16 HLA-DRB1*, 02 аллеля HLA-DQB1* и 04 HLA-DRB1* необходимо использовать Ронколейкин® в сочетании с преднизолоном на фоне интенсивной химиотерапии [4].

Не всегда развитие хронических форм ТБ обусловлено снижением функций иммунной системы. Существует ряд генов, определяющих сложное взаимодействие «микобактерия туберкулезис – хозяин»: гены Toll-подобных белков и цитокинов, гены рецептора к витамину D (*VDR*) и маннозсвязывающего лектина (*MBL*). Для 10 из более 240 известных олигонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *NRAMP1* показаны надежные ассоциации с ТБ. Белковый продукт указанного гена ответственен за способность зре-

лых тканевых макрофагов ограничивать внутриклеточное размножение возбудителей инфекций (включая возбудитель ТБ), регулируя мембранный транспорт двухвалентных ионов железа, марганца, кобальта. Научные исследования показали, что полиморфизмы в определенном регионе 17-й хромосомы человека связаны с повышенным риском развития активного ТБ. Виновником повышенной восприимчивости к ТБ небольшое изменение в гене, который кодирует белок, называемый MCP-1 (MCP-1 гена на хромосоме 17). Определенный ОНП приводит к увеличению производства MCP-1 белка в пять раз более распространенным у лиц с активной формой ТБ, чем у инфицированных, но оставшихся здоровыми. MCP-1 представляет собой белок, который помогает привлекать иммунные клетки к сайтам инфекции, который является важным в начале иммунного ответа на ТБ-бактерий. Но чрезвычайно высокие уровни MCP-1 могут быть опасны, так как они тормозят производство другого иммунного белка: интерлейкина-12, необходимого для активирования иммунных клеток, которые борются с инфекцией.

Для цитокиновых генов существуют мутации, приводящие к тяжелым нарушениям цитокинового ответа первого типа. Это новый класс микобактериальных болезней, вызванных непатогенными или слабопатогенными бактериями *M. bovis*, *M. marinum*, *M. smegmatis*, *M. avium*, *Salmonella enterica* и др. Такие случаи впервые были обнаружены с началом повсеместной вакцинации и сопровождались редкими осложнениями, вплоть до летальных исходов. Известны 6 генов, мутации в которых приводят к подобным состояниям: *IL12B* (ген субъединицы p40 ИЛ-12), *IL12RB1* (субъединицы β 1-рецептора к ИЛ-12), *IFNGR1*, *IFNGR2* (кодирующие первый и второй домены рецептора к ИФН- γ), *STAT1* (ИФН- γ -ассоциированного сигнального трансдуктора и активатора транскрипции), а также ген *NEMO* (*IKBKG*) – основного модулятора NF-KAPPA-B. Мутации этих генов проявляются в ослаблении сигнала ИФН- γ – ключевого активатора антимикобактериальной активности макрофагов и, следовательно, имеют общий патогенетический механизм. Сейчас известно более 60 мутаций этих 6 генов и выделено 12 генетически разнородных микобактериальных заболеваний. Установлена ассоциация полиморфного локуса 308G>A гена *TNFA* с инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ). Гетерозиготный генотип *TNFA**G/*A является маркером повышенного риска развития заболевания [4]. Полиморфные локусы (511C/T, 3953C>T, VNTR) генов цитокинов *IL1B* и *IL1RA*, а также инсерционный полиморфизм гена *CYP2E1* не ассоциированы с развитием ИТЛ. Генотип *CYP1A1**I/*V полиморфного локуса Ile462Val гена *CYP1A1* является маркером пониженного риска развития ИТЛ, тогда как нулевой генотип *GSTM1**0/*0 гена *GSTM1* является фактором, предрасполагающим к развитию ИТЛ.

Полноэкзомный сиквенс идентифицировал 8 генов-кандидатов: *MAP4*, *WDFY4*, *ACTRT2*, *KLHL25*, *MAP2K3*, *MBD1*, *OR10J1* и *OR2T34*, которые определяют предрасположенность к некоторым формам ТБ. Исследования, направленные на нахождение генов-кандидатов и ассоциацию «случай – контроль», выявили многочисленные полиморфизмы, связанные с восприимчивостью к ТБ [5]. Выявлены гены, кодирующие несколько типов белков: рецепторы макрофагов, такие как маннозный рецептор (MR, CD206), специфичный для дендритных клеток ICAM-3-захватывающий неинте-

грин (DC-SIGN, CD209), дектин-1, Toll-подобные рецепторы (TLR), рецептор комплемента 3 (CD3, CD11b/CD18), домен олигомеризации нуклеотидов 1 (NOD1) и NOD2, CD14, P2X7 и ядерный рецептор витамина D (VDR); растворимые лектины C-типа, такие как поверхностно-активный белок-A (SP-A), SP-D и лектин, связывающий маннозу (MBL); цитокины фагоцитов, такие как фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-10, IL-12 и IL-18; хемокины, такие как IL-8, хемоаттрактивный белок моноцитов 1 (MCP-1), RANTES и CXCL10; и другие важные молекулы врожденного иммунитета, такие как индуцируемая синтаза оксида азота (NOS) и белок-носитель растворенного вещества 11A1 (SLC11A1). Полиморфизмы в этих генах по-разному связаны с восприимчивостью к ТБ среди разных групп населения. Изменчивость, вероятно, объясняется давлением эволюционного отбора в результате длительных взаимодействий хозяина и патогена в определенных регионах или популяциях и, частично, отсутствием надлежащего дизайна исследования и ограниченными знаниями о молекулярных и функциональных эффектах вовлечения генетических факторов.

Современная глобальная популяция *M. tuberculosis* генотипа Beijing характеризуется генетической неоднородностью и в целом сформировалась в результате человеческих миграций. Генотип Beijing возник на территории Северного Китая более 2000 лет назад и проник в другие регионы мира из Юго-Восточной Азии: в Россию – в средние века, в Южную Африку с XVII века и в Австралию в конце XIX века. Генотип Beijing включает две крупные филогенетические линии («древние» и «современные» штаммы), которые различаются по структуре локусов NTF, IS 6110, IS 1547 и Rv3135-PPE и особенностям развития лекарственной устойчивости. Субпопуляция варианта B0/Beijing отличается существенно более быстрым (в 10,6 раза) ростом в сравнении с популяцией Beijing в целом, что показывает «успешный» характер этого клонального варианта *M. tuberculosis*, распространенного в России. Метод инвертированной IS 6110-ПЦР пригоден для детекции штаммов *M. tuberculosis* генотипа Beijing и его двух основных филогенетических линий, а VNTR-типирование – для детекции и дифференциации штаммов кластера B0. Разработанная минимальная схема VNTR-типирования на основе 7 локусов (QUB-11b, Mtub21, QUB-26, MIRU 26, QUB-3232, VNTR-3820, VNTR-4120) эффективна для скринингового анализа штаммов *M. tuberculosis* Beijing. Сочетанное применение методов VNTR и IS 6110-RFLP необходимо для высокоразрешающего типирования *M. tuberculosis*. Разработанный метод мультиплексной аллель-специфической ПЦР для анализа основных мутаций резистентности в генах *rpoB* и *katG* эффективен для выявления большинства мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в России и других странах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом. Мутации резистентности в *katG315*, *embB306* и *rpoB531* наиболее часто встречаются у штаммов генотипа Beijing в сравнении со штаммами других генотипов. Мутации в гене *embB306*, выявленные у 30% штаммов *M. tuberculosis*, чувствительных к этамбутолу, не могут служить маркером устойчивости к этамбутолу. Разработанные методологические подходы на основе применения комплекса информативных молекулярных маркеров могут быть использованы для проведения филогенетических и филогеографических исследований,

эффективного мониторинга и диагностики лекарственной устойчивости циркулирующих штаммов *M. tuberculosis*.

Микобактериями туберкулеза заражен каждый третий житель планеты, но лишь 5–10% из этого огромного количества носителей действительно заболевают туберкулезом. Остальным как-то удается удерживать болезнь в «спящем» состоянии. Ключом, запускающим указанный механизм, является ген *NRAMP1*, который имеет отношение ко многим болезням, включая такие непохожие, как проказа и ревматоидный артрит. Обнаружено, что варианты (аллели) гена *NRAMP1* контролируют скорость развития туберкулеза, а также то, разовьется ли вообще эта болезнь [6] и может управлять временем, которое проходит от момента заражения до начала болезни. Кроме того, определенные факторы могут ускорять развития туберкулеза. Так, если человек заражен одновременно туберкулезом и ВИЧ, обе болезни прогрессируют значительно быстрее. Предполагается, что полиморфизмы гена *NRAMP1* влияют на скорость прогрессирования от заражения до заболевания туберкулезом в том числе у детей. Белковый продукт гена *NRAMP1* отвечает за способность зрелых тканевых макрофагов ограничивать внутриклеточное размножение возбудителей инфекций, регулируя мембранный транспорт двухвалентных ионов металлов (железа, марганца, кобальта и др.). Только для 10 из 240 известных ОНП получены надежные ассоциации с туберкулезом. Получены ассоциации с предрасположенностью к туберкулезу для генов: рецептора к витамину D, маннозсвязывающего лептина (MBL), Toll-подобных белков и гены цитокинов. Для цитокиновых генов существуют мутации, приводящие к тяжелым нарушениям цитокинового ответа первого типа. Это новый класс микобактериальных болезней, вызванных непатогенными или слабопатогенными бактериями *M. bovis*, *M. marinum*, *M. smegmatis*, *M. avium*, *Salmonella enterica* и др. Такие случаи впервые были обнаружены с началом повсеместной вакцинации и сопровождались редкими осложнениями, вплоть до летальных исходов.

Известны 6 генов, мутации в которых приводят к подобным состояниям: *IL12B* (ген субъединицы p40 ИЛ-12), *IL12RB1* (субъединицы β 1-рецептора к ИЛ-12), *IFNGR1*, *IFNGR2* (кодирующие первый и второй домены рецептора к ИФН- γ), *STAT1* (IFN- γ -ассоциированного сигнального трансдуктора и активатора транскрипции), а также ген *NEMO*(*IKBKG*) – основного модулятора NF-KAPPA-B. Мутации этих генов проявляются в ослаблении сигнала ИФН- γ – ключевого активатора антимикобактериальной активности макрофагов и, следовательно, имеют общий патогенетический механизм. Сейчас известно более 60 мутаций этих 6 генов и выделено 12 генетически разнородных микобактериальных заболеваний. Установлена ассоциация полиморфного локуса 308G>A гена *TNFA* с ИТЛ. Гетерозиготный генотип *TNFA**G/*A является маркером повышенного риска развития ИТЛ (ОШ = 2,5; 95%ДИ: 1,41–4,47) [6]. Полиморфные локусы (511C/T, 3953C>T, VNTR) генов цитокинов *IL1B* и *IL1RA*, а также инсерционный полиморфизм гена *CYP2E1* не ассоциированы с развитием ИТЛ. Генотип *CYP1A1**I/*V полиморфного локуса Ile462Val гена *CYP1A1* является маркером пониженного риска развития ИТЛ (ОШ = 0,39; 95%ДИ: 0,17–0,86), тогда как нулевой генотип *GSTM1**0/*0 гена *GSTM1* является фактором, предрасполагающим к развитию ИТЛ (ОШ=2,74; 95%ДИ: 1,66–4,52).

Одной из проблем современной медицины является изучение механизмов возникновения и персистенции внутриклеточных бактериальных инфекций, вызванных *Mycobacterium tuberculosis* и *Salmonella enteritidis* [7]. Несмотря на многочисленные исследования в области генетики инфекционных заболеваний, многие аспекты функционирования генов, определяющих развитие защитных реакций при внедрении патогена, остаются до конца не установленными. Следует изучить функциональную вариативность генов *MCPI*, *IFNG*, *TLR2*, *STAT1* и *IFNGR2*, вовлеченных в формирование подверженности инфекционным заболеваниям. Российское исследование включало в себя формирование посредством биоинформационных методов панели потенциально функциональных ОНП в промоторной и интронной областях генов *MCPI*, *IFNG*, *TLR2*, *STAT1* и *IFNGR2* и оценку влияния полиморфизмов на экспрессию исследуемых генов в культурах мононуклеарных клеток крови при стимуляции их индукторами микробного и не микробного происхождения у здоровых русских жителей г. Томска. С помощью биоинформационной программы MatInspector проведен анализ 26 полиморфизмов промоторной области генов *MCPI*, *IFNG*, *STAT1*, *IFNGR2* и пяти ОНП интронной области гена *TLR2*, из которых для дальнейшего анализа выбрано только пять ОНП: rs1024611, rs2069705, rs4853455, rs17880053 и rs56000463 [8]. Остальные 21 ОНП при оценке их предполагаемого фенотипического эффекта не вызывали изменений в качестве и количестве ССФТ регуляторного региона каждого из исследуемых генов. Идентификация потенциальных сайтов связывания для факторов транскрипции в промоторных областях генов *MCPI*, *IFNG*, *STAT1*, *IFNGR2* и в интронной области гена *TLR2* позволила значительно сократить пространство поиска кандидатных ОНП, т.е. подойти к их выбору более целенаправленно. Частоты полиморфных вариантов генов (*MCP-1*, *IFNG*, *IFNGR2* и *STAT1*) у здоровых русских находились в границах величин, характерных для популяций европеоидного происхождения. Частота редкого аллеля Т полиморфного варианта rs56000463: T>G интронной области гена *TLR2* составила 6,3%.

В последнее время большое внимание уделяется выяснению роли ОНП в предрасположенности к ТБ для различных этнических групп. Проведено два исследования полногеномного скрининга ассоциаций в Гане и Гамбии 11425 африканцев, и в бедном генами регионе обнаружен ОНП rs4331426 на 18q11.2 хромосоме, связанный с развитием ТБ [9]. Исследование турецких пациентов с туберкулезом и незараженным контролем

предположило, что полиморфизм Arg753Gln TLR2 был связан с увеличенной чувствительностью с ТБ. Гомозиготы для генотипа AA были более частыми среди тех с ТБ, и это оставалось существенным, когда анализ был ограничен тем с легочным ТБ. Гетерозиготы были также более частыми среди тех с ТБ, хотя это открытие было менее существенным. Предположено, что генотип TLR2597CC был связан с туберкулезным менингитом во вьетнамской популяции [10], однако такая ассоциация не была найдена для легочных форм ТБ. Другой анализ этой когорты предположил, что SNP в домене преемника TLR1 (C558T) был связан с туберкулезом и более строго – с туберкулезным менингитом [11]. Исследования русской и хорватской популяций показало важную роль ОНП (rs557011) HLA-DQA1, HLA-DRB1 в развитии легочных форм ТБ [12, 13].

Список литературы / References

1. Matzaraki V., Kumar V., Wijmenga C. et al. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. // *Genome Biol.* – 2017. – 18. – 1. – 76.
2. Bai X., Wilson S.E., Chmura K. et al. Morphometric analysis of Th(1) and Th(2) cytokine expression in human pulmonary tuberculosis. // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2004. – 84. – 6. – P. 375–385.
3. Арчакова Л.И., Скворцова Л.А., Кноринг Б.Е. и др. Иммуногенетические аспекты течения и лечения туберкулеза легких. // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2008. – № 12. – С. 34–37.
4. Archakova L.I., Skvortsova L.A., Knoring B.E. and other. Immunogenetic aspects of the course and treatment of pulmonary tuberculosis. // *Problems of tuberculosis and lung diseases.* – 2008. – No. 12. – P. 34–37.
5. Скворцова Л.А., Павлова М.В., Кондакова М.Н. и др. Роль генотипа HLA-DRB1* в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания / Л.А. Скворцова, Т.И. Виноградова, Р.Г. Ковалева, Л.И. Арчакова // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2008. – № 12. – С. 38–40.
6. Skvortsova L.A., Pavlova M.V., Kondakova M.N. The role of the HLA-DRB1* genotype in the complex therapy of respiratory tuberculosis / L.A. Skvortsova, T.I. Vinogradova, R.G. Kovaleva, L.I. Archakova // *Problems of tuberculosis and lung diseases.* – 2008. – No. 12. – P. 38–40.
7. Azad A.R., Sadee W., Schlesinger L.S. Innate Immune Gene Polymorphisms in Tuberculosis // *Infect. Immun.* – 2012. – 80. – 10. – P. 3343–3359.
8. Юнусбаева М.М., Карунас А.С., Бикмаева А.Р. и др. Исследование полиморфных локусов ряда генов цитокинов (TNFA, IL1B, IL1RA) и генов детоксикации ксенобиотиков (CYP1A1, CYP2E1, GSTM1) у больных инфильтративным туберкулезом легких. // *Пульмонология.* – 2008. – 3. – P. 59–63.
9. Yunusbaeva M.M., Karunas A.S., Bikmaeva A.R., et al. Study of polymorphic loci of a number of cytokine genes (TNFA, IL1B, IL1RA) and xenobiotic detoxification genes (CYP1A1, CYP2E1, GSTM1) in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. // *Pulmonology.* – 2008. – 3. – P. 59–63.
10. Schnappinger D., Schoolnik G.K., Ehrh S. Expression profiling of host pathogen interactions: how *Mycobacterium tuberculosis* and the macrophage adapt to one another. // *Microbes Infect.* – 2006. – 8. – 4. – P. 1132–40.
11. Ozhigova D.S., Freidin M.B., Pusev V.P. Using the bioinformatic tools to choose the SNPs with highly possible phenotypic effect / *European Journal of Human Genetics.* – 2008. – Vol. 16. – P. 397.
12. Thye T., Vannberg F.O., Wong S.H. Genome-wide association analyses identifies a susceptibility locus for tuberculosis on chromosome 18q11.2. // *Nat. Genet.* – 2010. – 42. – 9. – P. 739–741.
13. Thung N.T., Hawn T.R., Thwaites G.E. et al. A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis. // *Genes Immun.* – 2007. – 8. – P. 422–428.
14. Hawn T.R., Dunstan S.J., Thwaites G.E. et al. A polymorphism in Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein is associated with susceptibility to meningeal tuberculosis. // *J. Dis.* – 2006. – 194. – P. 1127–1134.
15. Azad A.R., Sadee W., Schlesinger L.S. Innate Immune Gene Polymorphisms in Tuberculosis // *Infect. Immun.* – 2012. – 80. – 10. – P. 3343–3359.
16. Sveinbjornsson G., Gudbjartsson D.F., Hallardsson B.V. et al. HLA class II sequence variants influence tuberculosis risk in populations of European ancestry. // *Nat. Genet.* – 2016. – 48. – P. 318–22.

Статья поступила / Received 20.03.2022
Получена после рецензирования / Revised 22.03.2022
Принята в печать / Accepted 25.03.2022

Сведения об авторах

Щербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО
Щербо Дмитрий Сергеевич, к.б.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО
Соколова Н.А. к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО
Савина Марина Ивановна, д.б.н., проф., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО
Туркина Татьяна Ивановна, д.б.н., проф., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Щербо Сергей Николаевич. E-mail: indvsm@mail.ru

About authors

Shcherbo Sergey N., Dr Bio Sci, prof., head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics
Scherbo Dmitry S., PhD Bio Sci, associate prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics
Sokolova N.A., PhD Med, associate prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics
Savina Marina I., Dr Bio Sci, prof., prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics
Turkina Tatiana I., Dr Bio Sci, prof., prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Shcherbo Sergey N. E-mail: indvsm@mail.ru

Для цитирования: Щербо С.Н., Щербо Д.С., Соколова Н.А., Савина М.И., Туркина Т.И. Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям. IV. Туберкулез. Медицинский алфавит. 2022; (6): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-6-7-10>

For citation: Shcherbo S.N., Shcherbo D.S., Sokolova N.A., Savina M.I., Turkina T.I. Genetic predisposition and resistance to certain infectious diseases. IV. Tuberculosis. Medical alphabet. 2022; (6): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-6-7-10>

