



## Определение роли полиморфных вариантов гена интерферона-гамма (*IFNG*) в развитии туберкулеза у лиц якутской национальности

Л. И. МОРДОВСКАЯ<sup>1,2</sup>, М. В. ЕГОРОВА<sup>1</sup>, Т. М. КЛИМОВА<sup>2,3</sup>, С. Д. АЛЕКСЕЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ТБУ РС (Я) «Научно-практический центр "Фтизиатрия"», г. Якутск, РФ

<sup>2</sup>Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», г. Якутск, РФ

<sup>3</sup>Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, г. Якутск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определение роли полиморфных вариантов T6000A (rs2430561), T8360C (rs2069718) гена *IFNG* в развитии туберкулеза у лиц якутской национальности.

**Материал и методы.** Дизайн исследования – случай-контроль. Материалом для исследования послужили образцы ДНК 172 больных туберкулезом (группа «случай») и 367 человек с исключенным диагнозом туберкулеза (группа «контроль»). Все участники исследования – лица якутской национальности. Для генотипирования выделена ДНК из венозной крови. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для статистической обработки использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона и отношение шансов с 95%-ными доверительными интервалами.

**Результаты исследования** показали, что распределение генотипов полиморфизмов T6000A (rs2430561), T8360C (rs2069718) гена *IFNG* в группах «случай» и «контроль» соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Частоты аллелей и генотипов полиморфизмов T6000A (rs2430561), T8360C (rs2069718) гена *IFNG* у больных групп «случай» и «контроль» статистически значимо не отличались.

**Выводы.** Результаты исследования не выявили ассоциации аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs2430561 и rs2069718 гена *IFNG* с риском развития туберкулеза для лиц якутской национальности.

**Ключевые слова:** туберкулез, полиморфизм, ген *IFNG*, якутская популяция

**Для цитирования:** Мордовская Л. И., Егорова М. В., Климова Т. М., Алексеева С. Д. Определение роли полиморфных вариантов гена интерферона-гамма (*IFNG*) в развитии туберкулеза у лиц якутской национальности // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 27-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-27-32>

## Determination of the role of polymorphic variants of the interferon-gamma gene (*IFNG*) in the development of tuberculosis in the Yakut population

L. I. MORDOVSKAYA<sup>1,2</sup>, M. V. EGOROVA<sup>1</sup>, T. M. KLIMOVA<sup>2,3</sup>, S. D. ALEKSEEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Practical Phthisiology Center, Yakutsk, Russia

<sup>2</sup>Institute of Medicine at M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

<sup>3</sup>Yakut Science Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

ABSTRACT

**The objective of the study:** to determine the role of polymorphic variants T6000A (rs2430561), T8360C (rs2069718) of the *IFNG* gene in the development of tuberculosis in the population of Yakut nationality.

**Subjects and methods.** The case-control study was conducted. The subject for the study was DNA samples from 172 tuberculosis patients (the case group) and 367 people with an excluded diagnosis of tuberculosis (the control group). All participants of the study belonged to Yakut nationality. For genotyping, DNA was isolated from venous blood. The genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction. For statistical processing, Pearson's  $\chi^2$  test and odds ratio with 95% confidence intervals were used.

**The results of the study** showed that the distribution of genotypes of polymorphisms T6000A (rs2430561), T8360C (rs2069718) of the *IFNG* gene in the case and control groups corresponded to the Hardy – Weinberg equilibrium. There was no statistically significant difference in frequencies of alleles and genotypes of polymorphisms T6000A (rs2430561), T8360C (rs2069718) of the *IFNG* gene in the patients from the case and control groups.

**Conclusions.** The results of the study did not reveal the association of alleles and genotypes of the rs2430561 and rs2069718 polymorphic variants of the *IFNG* gene with the risk of developing tuberculosis for people of Yakut nationality.

**Key words:** tuberculosis, polymorphism, *IFNG* gene, Yakut population

**For citations:** Mordovskaya L.I., Egorova M.V., Klimova T.M., Alekseeva S.D. Determination of the role of polymorphic variants of the interferon-gamma gene (*IFNG*) in the development of tuberculosis in the Yakut population. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 12, P. 27-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-27-32>

Для корреспонденции:

Мордовская Лариса Ивановна  
E-mail: limordovskaya@mail.ru

Correspondence:

Larisa I. Mordovskaya  
Email: limordovskaya@mail.ru

Туберкулез относится к мультифакториальным заболеваниям, которые с генетической точки зрения представляют результат сложного взаимодействия большого числа генов с разнообразными факторами

окружающей среды. Совокупное действие аллельных вариантов генов, эффекты которых в отдельности незначительны, формирует неблагоприятный генетический фон, который под влиянием допол-

нительных факторов реализуется в патологический фенотип [5].

Развитие молекулярно-генетических технологий позволило изучать связь полиморфизмов генов-кандидатов с заболеваниями в различных популяциях. В том числе активно проводится поиск генов, связанных с предрасположенностью к туберкулезу. Одним из направлений этих исследований является изучение мутаций в генах цитокинов, которые контролируют экспрессию сигнальных белков, участвующих в иммунном ответе. Важнейшим провоспалительным цитокином является интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), который продуцируется активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. По данным А. М. Соорер (1993), мыши, дефицитные по IFN- $\gamma$ , были высоковосприимчивы к микобактериям туберкулеза при контрольном заражении аэрозольным или внутривенным путем. При этом туберкулезная инфекция носила характер генерализованного диссеминированного процесса [11].

У людей, больных туберкулезом, выявлены изменения в гене, кодирующем IFN- $\gamma$  [1, 3, 4, 6-10, 12, 13, 16-18]. Проведенный метаанализ показал, что у гена, кодирующего последовательность IFN- $\gamma$  +874 T/A (rs2430561), полиморфизм потенциально связан с предрасположенностью к туберкулезу и может быть использован в качестве прогностического биомаркера [19]. Изучен риск развития легочного туберкулеза, связанного с полиморфизмом в нескольких генах, среди казахстанской популяции. Генотипирование по *IFNG* (rs2430561), *IL1B* (rs16944), *TLR8* (rs3764880) не показало значимой связи с восприимчивостью к туберкулезу [20]. По результатам исследования развития туберкулеза позвоночника и легочного туберкулеза пациентов из китайской популяции хань выявили, что rs2069718-генотипы *IFNG* были достоверно связаны с легочным туберкулезом, но не с туберкулезом позвоночника, ТТ-генотип был связан с защитной ролью [15]. Носитель С (СТ + ТТ) rs1861494, ТТ, гомозиготный по rs2069718, и АА, гомозиготный по rs2430561, были генотипами предрасположенности к туберкулезу у ханьцев на Тайване [14].

Изучение полиморфизмов генов-кандидатов предрасположенности к туберкулезу проводилось также среди разных этнотерриториальных групп населения Российской Федерации, в том числе и якутов. Результаты исследования не выявили ассоциации полиморфных вариантов генов *IL1B*, *IL12B*, *IL1RN* с туберкулезом легких [2].

Цель исследования: определение роли полиморфных вариантов Т6000А (rs2430561), Т8360С (rs2069718) гена *IFNG* в развитии туберкулеза у лиц якутской национальности.

### Материал и методы

Дизайн исследования – случай-контроль. Материалом для исследования послужили образцы

ДНК 172 больных туберкулезом (группа «случай») и 367 человек с исключенным диагнозом туберкулеза (группа «контроль»). Все участники исследования – лица якутской национальности. Средний возраст в группе «случай» составил 34,7 (стандартное отклонение 17,9) года, в группе «контроль» – 32,3 (стандартное отклонение 11,9) года ( $p = 0,118$ ).

В группу «случай» включены лица, поступившие в 2016-2018 гг. в ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» с диагностированным туберкулезом. Диагноз туберкулеза был установлен по клинико-лабораторным, рентгенологическим данным согласно коду МКБ-10. Контрольная группа сформирована из числа здоровых лиц, работающих в ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия», студентов Медицинского института СВФУ и доноров ГБУ РС (Я) «Станция переливания крови». Все участники дали информированное согласие на проведение генетических исследований.

Критерии включения в группу «случай»: установленный диагноз туберкулеза, якутская национальность, проживание на территории Республики Саха (Якутия). Критерии включения в группу «контроль»: исключенный диагноз туберкулез и отсутствие этого заболевания в анамнезе, якутская национальность, проживание на территории Республики Саха (Якутия). Критериями исключения для обеих групп были генетические, онкологические заболевания и иммунодефицитные состояния на период участия в исследовании и в анамнезе.

Для оптимизации и стандартизации сбора информации о больном туберкулезом разработана специальная карта, содержащая жалобы больного, эпидемиологический анамнез, анамнез заболевания, объективный статус, результаты лабораторного и инструментального обследования. В дальнейшем на основании информации из этих карт создана электронная база данных в формате Microsoft Excel.

С использованием молекулярно-генетических методов анализа исследовали 2 полиморфизма гена, кодирующего последовательность IFN- $\gamma$ : Т6000А и Т8360С. Выделение геномной ДНК из крови проводили при помощи наборов «ДНК-Экстран», полиморфизм генов определяли с использованием праймеров и LNA-зондов, разработанных и синтезированных научно-производственной компанией «Синтол» (Россия), методом ПЦР в реальном времени в соответствии с инструкцией изготовителя. Для определения полиморфизма генов использовали наборы: Т6000А гена *IFNG* (rs2430561), в интроне 1 гена *IFNG*, фланкирующая последовательность: gtgtgtgtgtgtgtgtgtgtg (T > A) gatttggatttggatttgg; частота минорного аллеля А = 28,02% (источник MAF); Т8360С гена *IFNG* (rs2069718), в интроне 3 гена *IFNG*, фланкирующая последовательность: aaggtaaagtgtccacat (T > C) ttatgaagcatcatctaa; частота минорного аллеля С = 38,32% (источник MAF). Генотипирование ДНК проводили на амплификаторе CFX96™ Real-TimePCR (Biorad). Исследования

выполняли на базе иммунологической лаборатории НПЦ «Фтизиатрия».

Статистический анализ осуществляли с использованием пакета IBM SPSS Statistics 22 и на калькуляторе для генетических расчетов по программе Ген Эксперт (<http://gen-exp.ru/calculator.php>). Соотношение частот генотипов и аллельных вариантов генов проверяли на соответствие закону Харди – Вайнберга. Сравнение распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов гена *IFNG* (rs2430561 и rs2069718) в группах «случай» и «контроль» проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Критическое значение уровня статистической значимости различий (*p*) принимали равным 5%. В качестве меры эффекта использовали отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

Результаты исследования

Группы «случай» и «контроль» сопоставимы по половой структуре и возрасту больных (табл. 1). При оценке социального статуса установлено, что 28% (48) участников из группы «случай» были неработающими лицами трудоспособного возраста, страдающими хроническим алкоголизмом, и лица, ранее находившиеся в местах лишения свободы.

В группе «случай» контакт с больными туберкулезом был у 81 (47,0%) человека, в том числе в 50,6% случаев это был семейный контакт. В группе «контроль» у 33 (9,0%) был производственный контакт с больными туберкулезом (табл. 2).

Из 172 больных у 83 (48,3%) был инфильтративный туберкулез легких, у 25 (14,5%) – диссеминированный туберкулез, у 20 (11,6%) – очаговый, у 11 (6,4%) – фиброзно-кавернозный туберкулез, у 11 (6,4%) – туберкулез внутригрудных лимфати-

ческих узлов, у остальных – другие формы туберкулеза органов дыхания.

Микобактерии туберкулеза (МБТ) обнаружены у 115 (68,9%) пациентов, из них у 33 (28,7%) – чувствительность МБТ к рифампицину и изониазиду сохранена. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ выявлена у 70 (60,9%) пациентов (к рифампицину – мутации в гене *rpoB* с заменой в кодоне 531 и к изониазиду – мутации в гене *katG* с заменой в кодоне 315). Лекарственная устойчивость к изониазиду отмечалась у 12 (10,4%) больных.

Распределение генотипов T6000A гена *IFNG* (rs2430561) в группе «контроль» соответствовало равновесию Харди – Вайнберга (*p* = 0,29). Гомозиготное носительство генотипа ТТ наблюдалось у 63%. Редкий генотип АА наблюдался у 5,4% соответственно. Индивидов с гетерозиготным генотипом ТА было 31,6% (табл. 3). Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма T8360C гена *IFNG* (rs2069718) в группе «контроль» соответствовало распределению Харди – Вайнберга (*p* = 0,28). Доля лиц с минорным генотипом была незначительной. Индивидов с гетерозиготным генотипом ТС было 32,4% (табл. 3). Распределение генотипов полиморфизмов T6000A (rs2430561), T8360C (rs2069718) гена *IFNG* в группе «случай» также соответствовало равновесию Харди – Вайнберга (*p* = 0,77-0,80).

Гомозиготное носительство генотипа ТТ полиморфизма T6000A гена *IFNG* (rs2430561) наблюдалось у 59% пациентов из группы «случай» и 63% – «контроль». Редкий генотип АА наблюдался у 5,8 и 5,4% соответственно. Не установлено статистически значимых различий при сравнении распределения частот аллелей и генотипов в группах «случай» и «контроль» (*p* = 0,46, *p* = 72) (табл. 4). Оценка отношения шансов и границ доверительных интервалов

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту, n (%)

Table 1. Distribution of patients by gender and age, n (%)

Группа	Мужчины	Женщины	Оба пола	Средний возраст (лет)*
Случай, n = 172	105 (61,0)	67 (39,0)	172 (100,0)	34,7 (17,9)
Контроль, n = 367	214 (58,3)	153 (41,7)	367 (100,0)	32,3 (11,9)
Всего	319 (59,0)	220 (41,0)	539 (100,0)	33,1 (14,1)

Примечание: \* – данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения в формате М (SD)

Таблица 2. Наличие контакта с больным туберкулезом

Table 2. Exposure to a tuberculosis case

Группа		Контакт		p	ОШ с 95%-ным ДИ
		-	+		
Случай, n = 172	n	91	81	< 0,001	10,6 (6,6-16,9)
	%	53,0	47,0		
Контроль, n = 367	n	334	33		
	%	91,0	9,0		

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – достигнутый уровень значимости

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов T6000A (rs2430561), T8360C (rs2069718) гена IFNG у лиц якутской национальности (%)

Table 3. Distribution of frequencies of alleles and genotypes of polymorphisms T6000A (rs2430561), T8360C (rs2069718) of the IFNG gene in individuals of Yakut nationality (%)

Группа	Аллели		Генотипы			$\chi^2; p$
rs2430561						
	Т	А	ТТ	ТА	АА	
Контроль, $n = 367$	78,7	21,3	62,9	31,6	5,4	$\chi^2 = 1,14; p = 0,29$
Случай, $n = 172$	77,7	23,3	59,3	34,9	5,8	$\chi^2 = 0,09; p = 0,77$
rs2069718						
	Т	С	ТТ	ТС	СС	
Контроль, $n = 367$	81,1	18,9	64,9	32,4	2,7	$\chi^2 = 1,16; p = 0,28$
Случай, $n = 172$	80,5	18,9	64,5	32,0	3,5	$\chi^2 = 0,07; p = 0,80$

Примечание: p – достигнутый уровень значимости при проверке соответствия распределения равновесию Харди – Вайнберга

также свидетельствует об отсутствии статистически значимой связи. Частоты мажорного, гетерозиготного и минорного генотипов полиморфизма T8360C гена IFNG (rs2069718) статистически значимо не отличались среди пациентов групп «случай» и «контроль» (p = 0,89). Доля лиц с минорным генотипом была незначительной (табл. 5). Таким образом, результаты исследования показали, что частоты аллелей и генотипов полиморфиз-

Таблица 4. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма T6000A гена IFNG (rs2430561) у больных туберкулезом и у здоровых лиц

Table 4. Distribution of frequencies of alleles and genotypes of T6000A polymorphism of the IFNG gene (rs2430561) in tuberculosis patients and healthy individuals

rs2430561	Случай	Контроль	$\chi^2$	p	ОШ (95%-ный ДИ)
	n = 172	n = 367			
Аллели					
T	76,7	78,7	0,55	0,46	0,89 (0,66-1,21)
A	23,3	21,3			1,12 (0,83-1,53)
Генотипы					
TT	59,3	62,9	0,66	0,72	0,86 (0,59-1,24)
TA	34,9	31,6			1,16 (0,79-1,70)
AA	5,8	5,4			1,07 (0,49-2,34)

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – достигнутый уровень значимости при сравнении групп «случай» и «контроль»

Таблица 5. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма T8360C гена IFNG (rs2069718) у больных туберкулезом и у здоровых лиц

Table 5. Distribution of frequencies of alleles and genotypes of T8360C polymorphism of the IFNG gene (rs2069718) in tuberculosis patients and healthy individuals

rs2069718	Случай	Контроль	$\chi^2$	p	ОШ (95%-ный ДИ)
	n = 172	n = 367			
Аллели					
T	80,5	81,1	0,04	0,83	0,97 (0,70-1,34)
C	19,5	18,9			1,04 (0,75-1,43)
Генотипы					
TT	64,5	64,9	0,24	0,89	0,99 (0,68-1,44)
TC	32,0	32,4			0,98 (0,66-1,44)
CC	3,5	2,7			1,29 (0,46-3,61)

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p – достигнутый уровень значимости

мов T6000A (rs2430561), T8360C (rs2069718) гена *IFNG* у больных туберкулезом и лиц контрольной группы статистически значимо не отличались. Следовательно, не установлена связь между изученными полиморфизмами и предрасположенностью к туберкулезу у лиц якутской национальности.

### Выводы

1. В группе здоровых лиц якутской национальности генотип ТТ полиморфизма T6000A гена *IFNG* (rs2430561) установлен у 63%, редкий генотип АА – у 5,4%, гетерозиготный генотип ТА – у 31,6%.

Генотип ТТ полиморфизма T8360C гена *IFNG* (rs2069718) наблюдался у 64,9% лиц, минор-

ный генотип СС – у 2,7%, гетерозиготный генотип ТС – у 32,4% соответственно.

2. Генотип ТТ полиморфизма T6000A гена *IFNG* (rs2430561) в группе больных туберкулезом якутской национальности установлен у 59,3%, редкий генотип АА – у 5,8%, гетерозиготный генотип ТА – у 34,9%.

Генотип ТТ полиморфизма T8360C гена *IFNG* (rs2069718) наблюдался у 64,5% лиц из группы «случай», минорный генотип СС – у 3,5%, гетерозиготный генотип ТС – у 32% соответственно.

3. Результаты исследования не выявили ассоциации аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs2430561 и rs2069718 гена *IFNG* с риском развития туберкулеза для лиц якутской национальности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М. М. Влияние полиморфизмов генов IFN $\gamma$  и IL-10 на синтез цитокинов при туберкулезе легких у детей и подростков // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 52-56.
2. Бабушкина Н. П., Рудко А. А., Фрейдин М. Б., Кучер А. Н., Пузырев В. П., Павлова Е. С., Алексеева Е. А., Лутинова Е. Ф., Горохов А. В., Кравченко А. Ф., Романов Н. Р. Изучение полиморфизма генов-кандидатов подверженности туберкулезу у разных этнотерриториальных групп Российской Федерации // Якутский медицинский журнал. – 2010. – № 1 (29). – С. 35-39.
3. Бикмаева А. Р., Сибирик С. В., Хуснутдинова Э. К. Генетический полиморфизм GSTM, CYP1A1 и CYP2E1 у больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ): возможная ассоциация с иммунологическими нарушениями // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 229.
4. Никулина Е. Л. Аллельный полиморфизм гена при туберкулезе легких // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 259-264.
5. Пузырев В. П., Фрейдин М. Б., Рудко А. А., Стрелис А. К., Колоколова О. В. Анализ взаимосвязи полиморфных маркеров генов NRAMP1 и IL-12p40 и туберкулеза // Медицинская генетика – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 44-46.
6. Синьков В. В., Огарков О. Б., Зоркальцева Е. Ю., Скворцова Р. Г., Савилов Е. Д., Воробьева Д. В., Корчина С. И., Жданова С. Н., Косенкова Д. В., Медведева Т. В. Полиморфизм генов DC-SIGN –336 A/G, MCP1 –2518 A/G и INF $\gamma$  +874 A/T у больных легочным туберкулезом в Иркутской области // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 7. – С. 30-33.
7. Ansari A., Hasan Z., Dawood G. Differential combination of cytokine and interferon-gamma +874 T/A polymorphisms determines disease severity in pulmonary tuberculosis // PLoS ONE. – 2011. № – 6. – P. 1-5.
8. Asgharzadeh M., Ghorghanlu S., Rashedi J. Association of promoter polymorphisms of interleukin-10 and interferon-gamma genes with tuberculosis in Azeri population of Iran // Iran. J. Allergy Asthma Immunol. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 167-173.
9. Baghdadi J. El., Grant A.V., Sabri A. Human genetics of tuberculosis // Pathol Biol. – 2013. – Vol. 61, № 1. – P. 11-16.
10. Cellier M., Govoni G., Vidal S. Human natural resistance-associated macrophage protein: cDNA cloning, chromosomal mapping, genomic organization and tissue-specific expression // J. Exp. Med. – 1994. – № 180. – P. 1741-1752.
11. Cooper A. M., Dalton D. K., Stewart T. A., Griffin J. P., Russell D. G., Orme I. M. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice // J. Exp. Med. – 1993. – № 178. – P. 2243-2247.
12. de Albuquerque A.C., Rocha L.Q., de Moraes Batista A.H. Association of polymorphism +874 A/T of interferon-gamma and susceptibility to the development of tuberculosis: meta-analysis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – № 31. – P. 2887-2895.

### REFERENCES

1. Averbakh M.M. Impact of IFN- $\gamma$  and IL-10 gene polymorphism on cytokines synthesis in pulmonary tuberculosis in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 3. pp. 52-56. (In Russ.)
2. Babushkina N.P., Rudko A.A., Freydin M.B., Kucher A.N., Puzyrev V.P., Pavlova E.S., Alekseeva E.A., Luginova E.F., Gorokhov A.V., Kravchenko A.F., Romanov N.R. Study of polymorphism of candidate genes for susceptibility to tuberculosis in different ethnic territorial groups of the Russian Federation. *Yakutsky Meditsinsky Journal*, 2010, no. 1 (29), pp. 35-39. (In Russ.)
3. Bikmaeva A.R., Sibiryak S.V., Khusnutdinova E.K. Genetic polymorphism of GSTM, CYP1A1 and CYP2E1 in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis: a possible association with immunological disorders. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2002, vol. 4, no. 2, pp. 229. (In Russ.)
4. Nikulina E.L. Allelic gene polymorphism in pulmonary tuberculosis. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2010, vol. 12, no. 3, pp. 259-264. (In Russ.)
5. Puzyrev V.P., Freydin M.B., Rudko A.A., Strelis A.K., Kolokolova O.V. Analysis of the relationship between polymorphic markers of the NRAMP1 and IL-12p40 genes and tuberculosis. *Meditsinskaya Genetika*, 2002, vol. 1, no. 1, pp. 44-46. (In Russ.)
6. Sinkov V.V., Ogarkov O.B., Zorkaltseva E.Yu., Skvortsova R.G., Savilov E.D., Vorobieva D.V., Korchina S.I., Zhdanova S.N., Kosenkova D.V., Medvedeva T.V. Polymorphism of genes DC-SIGN –336 A/G, MCP1–2518 A/G and INF $\gamma$  +874 A/T in patients with pulmonary tuberculosis in Irkutsk Region. *Sibirsky Meditsinsky Journal*, 2009, no. 7, pp. 30-33. (In Russ.)
7. Ansari A., Hasan Z., Dawood G. Differential combination of cytokine and interferon-gamma +874 T/A polymorphisms determines disease severity in pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE*, 2011, no. 6, pp. 1-5.
8. Asgharzadeh M., Ghorghanlu S., Rashedi J. Association of promoter polymorphisms of interleukin-10 and interferon-gamma genes with tuberculosis in Azeri population of Iran. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.*, 2016, vol. 15, no. 3, pp. 167-173.
9. Baghdadi J.El., Grant A.V., Sabri A. Human genetics of tuberculosis. *Pathol. Biol.*, 2013, vol. 61, no. 1, pp. 11-16.
10. Cellier M., Govoni G., Vidal S. Human natural resistance-associated macrophage protein: cDNA cloning, chromosomal mapping, genomic organization and tissue-specific expression. *J. Exp. Med.*, 1994, no. 180, pp. 1741-1752.
11. Cooper A.M., Dalton D.K., Stewart T.A., Griffin J.P., Russell D.G., Orme I.M. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J. Exp. Med.*, 1993, no. 178, pp. 2243-2247.
12. de Albuquerque A.C., Rocha L.Q., de Moraes Batista A.H. Association of polymorphism +874 A/T of interferon-gamma and susceptibility to the development of tuberculosis: meta-analysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, no. 31, pp. 2887-2895.



13. Etokebe G. E. Interferon-gamma gene (T874A and G2109A) polymorphisms are associated with microscopy-positive tuberculosis // *Scand. J. Immunol.* – 2006. – № 63. – P. 136-141.
14. Lee S. W., Chuang T. Y., Huang H. H., Lee K. F., Chen T. T., Kao Y. H., Wu L. S. Interferon gamma polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2015. – Vol. 48, № 4. – P. 376-80.
15. Li J., Zhou Y., Zhang H. Association of IFNG gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis but not with spinal tuberculosis in a Chinese Han population // *Microb. Pathog.* – 2017. – № 111. – P. 238-243. – Doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.054.
16. Shen C., Jiao W. W., Feng W. X. IFNG polymorphisms are associated with tuberculosis in Han Chinese pediatric female population // *Mol. Biol. Rep.* – 2013. – № 40. – P. 5477-5482.
17. Shibasaki M., Yagi T., Yatsuya H. An influence of interferon-gamma gene polymorphisms on treatment response to tuberculosis in Japanese population // *J. Infect.* – 2009. – Vol. 58, № 6. – P. 467-469. – doi: 10.1016/j.jinf.2009.04.002.
18. Strachan D. P., Powell K. J., Thaker A. Vegetarian diet as a risk factor for tuberculosis in immigrant south London Asians // *Thorax.* – 1995. – № 50. – P. 175-180.
19. Wei Z., Wenhao S., Yuanyuan M. A single nucleotide polymorphism in the interferon-gamma gene (IFNG+874 T/A) is associated with susceptibility to tuberculosis // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 31. – P. 50415-50429. – doi: 10.18632/oncotarget.17304.
20. Yerezhpov D., Zhabagin A., Askapuli A. Genetic diversity of IFgamma, IL1beta, TLR2 and TLR8 loci in pulmonary tuberculosis in Kazakhstan // *Cent. Asian. J. Glob. Health.* – 2014. – Vol. 12, № 3. – P. 181. Doi:10.5195/cajgh.2014.181.
13. Etokebe G.E. Interferon-gamma gene (T874A and G2109A) polymorphisms are associated with microscopy-positive tuberculosis. *Scand. J. Immunol.*, 2006, no. 63, pp. 136-141.
14. Lee S.W., Chuang T.Y., Huang H.H., Lee K.F., Chen T.T., Kao Y.H., Wu L.S. Interferon gamma polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2015, vol. 48, no. 4, pp. 376-80.
15. Li J., Zhou Y., Zhang H. Association of IFNG gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis but not with spinal tuberculosis in a Chinese Han population. *Microb. Pathog.*, 2017, no. 111, pp. 238-243. – Doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.054.
16. Shen C., Jiao W.W., Feng W.X. IFNG polymorphisms are associated with tuberculosis in Han Chinese pediatric female population. *Mol. Biol. Rep.*, 2013, no. 40, pp. 5477-5482.
17. Shibasaki M., Yagi T., Yatsuya H. An influence of interferon-gamma gene polymorphisms on treatment response to tuberculosis in Japanese population. *J. Infect.*, 2009, vol. 58, no. 6, pp. 467-469. doi: 10.1016/j.jinf.2009.04.002.
18. Strachan D.P., Powell K.J., Thaker A. Vegetarian diet as a risk factor for tuberculosis in immigrant south London Asians. *Thorax*, 1995, no. 50, pp. 175-180.
19. Wei Z., Wenhao S., Yuanyuan M. A single nucleotide polymorphism in the interferon-gamma gene (IFNG+874 T/A) is associated with susceptibility to tuberculosis. *Oncotarget*. 2017, vol. 8, no. 31, pp. 50415-50429. doi: 10.18632/oncotarget.17304.
20. Yerezhpov D., Zhabagin A., Askapuli A. Genetic diversity of IFgamma, IL1beta, TLR2 and TLR8 loci in pulmonary tuberculosis in Kazakhstan. *Cent. Asian. J. Glob. Health.*, 2014, vol. 12, no. 3, pp. 181, Doi:10.5195/cajgh.2014.181.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр "Фтизиатрия"»,  
677005, Республика Саха (Якутия), г. Якутск,  
ул. П. Алексеева, д. 87/5.  
Тел.: 8 (411) 240-24-43.

**Мордовская Лариса Ивановна**  
заведующая иммунологической лабораторией.  
E-mail: limordovskaya@mail.ru

**Егорова Марина Васильевна**  
врач КЛД иммунологической лаборатории.

**Алексеева Светлана Дмитриевна**  
врач КЛД иммунологической лаборатории.  
E-mail: immlab@mail.ru

**Климова Татьяна Михайловна**  
Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный  
федеральный университет им. М. К. Аммосова»,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
фармакологии и фармации.  
677013, Республика Саха (Якутия),  
г. Якутск, ул. Ойунского, д. 27.  
Тел.: 8 (411) 249-66-23.  
E-mail: biomeddykt@mail.ru  
ORCID: 0000-0003-2746-0608

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Scientific Practical Phthisiology Center,  
87/5, P. Alekseev St., Yakutsk,  
Sakha Republic (Yakutia), 677005.  
Phone: +7 (411) 240-24-43.

**Larisa I. Mordovskaya**  
Head of Immunological Laboratory.  
Email: limordovskaya@mail.ru

**Marina V. Egorova**  
Clinical Pathologist of Immunological Laboratory.

**Svetlana D. Alekseeva**  
Clinical Pathologist of Immunological Laboratory.  
Email: immlab@mail.ru

**Tatyana M. Klimova**  
Institute of Medicine at M.K. Ammosov  
North-Eastern Federal University,  
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Pharmacology and Pharmacy Department.  
27, Oyunsogo St., Yakutsk,  
Sakha Republic (Yakutia), 677013.  
Phone: +7 (411) 249-66-23.  
Email: biomeddykt@mail.ru  
ORCID: 0000-0003-2746-0608

Поступила 19.01.2020

Submitted as of 19.01.2020