

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ*

Н. П. БАБУШКИНА, С. В. БУЙКИН, Е. Ю. БРАГИНА, Н. В. ТАРАСЕНКО, А. А. РУДКО, А. Н. КУЧЕР

ANALYSIS OF ASSOCIATIONS OF POLYMORPHOUS VARIANTS OF GENES-CANDIDATES OF MULTI-FACTORIAL DISEASES WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

N. P. BABUSHKINA, S. V. BUYKIN, E. YU. BRAGINA, N. V. TARASENKO, A. A. RUDKO, A. N. KUCHER

ФГБНУ «НИИ медицинской генетики», г. Томск

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, RF

В статье представлены результаты ассоциативного исследования с туберкулезом легких 17 генов, обладающих широкой сферой компетенции, продукты которых информативны по отношению к развитию многофакторных заболеваний различной этиологии. Наибольшее число ассоциаций выявлено с геном *NOS3* (в частности, с rs1799983) – зарегистрированы ассоциации как с туберкулезом легких в целом ($p = 0,003$), так и с его клиническими формами ($p = 0,006$), уровнем распада ткани ($p = 0,029$), эндофенотипами ($0,002 \leq p \leq 0,033$ для разных клинических признаков). С изученной патологией в целом ассоциированы также сочетания генотипов VNTR/rs1799983 (ген *NOS3*), rs3746190/rs11575926 (ген *IL12RB1*), rs909253/rs1800629 (гены *LTA/TNF*). Кроме того, с качественными и количественными признаками при туберкулезе легких ассоциированы полиморфные варианты генов *TNF*, *LTA*, *TNFRSF1B*, *IL12RB1*, *IFNGR2*, *ADRB2*, *IL4R*, *GNB3*. Ассоциативное исследование генов *GNB3*, *PPP3R1*, *GATA4* с туберкулезом проведено впервые.

Ключевые слова: туберкулез легких, многофакторные заболевания различной этиологии.

The article presents results of associative study of pulmonary tuberculosis and 17 genes with the wide competence field, which products are informative in relations to development of multi-factorial diseases of various etiology. The biggest number of associations was found out to the gene of *NOS3* (in particular with rs1799983) – they were registered as associations with pulmonary tuberculosis in general ($p = 0,003$), and with its clinical forms ($p = 0,006$), tissue destruction level ($p = 0,029$), endophenotypes ($0,002 \leq p \leq 0,033$ for various clinical manifestations). The following combinations of genotypes of VNTR/rs1799983 are generally associated with studied pathology (gene of *NOS3*), rs3746190/rs11575926 (gene of *IL12RB1*), rs909253/rs1800629 (gene *LTA/TNF*). Moreover the following polymorphous variants of genes are associated with qualitative and quantitative signs of pulmonary tuberculosis: *TNF*, *LTA*, *TNFRSF1B*, *IL12RB1*, *IFNGR2*, *ADRB2*, *IL4R*, *GNB3*. The associative study of genes of *GNB3*, *PPP3R1*, *GATA4* with tuberculosis was conducted for the first time.

Key words: pulmonary tuberculosis, multi-factorial disease of various etiology.

Исследованию генетических основ подверженности ТБ уделяется большое внимание. Уже доказано наличие как минимум трех форм генетической предрасположенности к этому заболеванию: полигенной (совокупность аллелей со слабыми эффектами), майоргенной (один или несколько генов с сильным эффектом) и моногенной (один ген с «детерминистским» эффектом) [9, 11]. В электронной базе данных HUGO [16] содержится информация уже более чем о 300 генах, исследованных на предмет ассоциации с ТБ. Помимо многочисленных ассоциаций с ТБ генов иммунной системы, подтверждается значимость в развитии этого заболевания и полиморфизма других групп генов, например ответственных за процессы апоптоза и аутофагии, внутриклеточный транспорт ионов и т. д. [1, 8, 12].

Цель исследования – провести анализ ассоциаций с ТБ легких широкого спектра генов с выраженными плейотропными эффектами, выступающих в роли кандидатных по отношению к развитию многофакторных заболеваний различной этиологии.

Материалы и методы

Выборка больных ТБ легких представлена 222 индивидами, из них 157 мужчин и 65 женщин; средний возраст обследуемых составил $36,5 \pm 12,5$ года. Диагноз больным устанавливали на основании общепринятых диагностических критериев на базе специализированных учреждений г. Томска. Образцы ДНК и клиническое описание больных взяты из биобанка ФГБНУ «НИИ медицинской генетики». В исследование включены пациенты с различными клиническими формами заболевания, характеризующимися как вторичный ТБ: у 65 пациентов был диагностирован диссеминированный ТБ, у 152 пациентов – инфильтративный ТБ, наименее представлена группа с диагнозом казеозной пневмонии (5 человек). Кроме того, у больных регистрировали объем поражения (1-2 сегмента – у 50, доля – у 32, больше доли – у 110 человек) и наличие распада легочной ткани (подтвержден у 174 человек, у 29 – не зарегистрирован). Форма ТБ, объем поражения и распад легочной ткани далее рассматривали как качественные признаки. Проанализирован ряд

* Авторский коллектив выражает благодарность коллегам, принимавшим участие в проведении экспериментальных работ (М. С. Назаренко, Е. В. Кулиш, О. Г. Половковой) и сборе клинического материала (О. В. Колоколовой).

количественных признаков: общее число лейкоцитов и их отдельных морфологических форм, число эритроцитов, концентрация гемоглобина, СОЭ, некоторые биохимические показатели крови (билирубин, аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза) на момент поступления и через 2 мес. после начала лечения.

Анализируемые выборки были прогенотипированы по 22 SNP и 1 VNTR, локализованным в 17 генах (*LTA* (rs909253), *TNF* (rs1800629), *TNFRSF1B* (rs1061622), *IL4* (rs2243291), *IL4R* (rs1801275, rs2074570), *IL12A* (rs568408), *IL12B* (rs3212227, rs3212220), *IL12RB1* (rs3746190, rs11575926), *IFNG* (rs2069705), *IFNGR2* (rs17880053), *ADRB2* (rs1042713, rs1042714), *NOS3* (rs2070744, rs61722009 (VNTR), rs1799983), *ACE* (rs4343), *AGTR1* (rs5186), *GNB3* (rs5443), *PPP3R1* (rs11126176), *GATA4* (rs804271). Для тех генов, в которых изучено по 2 (*ADRB2*, *IL4R*, *IL12B*, *IL12RB1*) или 3 (*NOS3*) полиморфных варианта, а также для SNP в генах *TNF* и *LTA*, локализованных в одном хромосомном кластере, анализировали также комбинации генотипов и гаплотипы.

При проведении ассоциативных исследований с качественными признаками сравнения частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных вариантов выполнены как между подгруппами, дифференцированными по степени выраженности изучаемого эндофенотипа, так и между каждой из подгрупп с популяционной выборкой (русские жители г. Томска, 96 человек), которая рассматривалась как контрольная. Об ассоциации аллелей или генотипов с функциональными состояниями судили по величине отношения шансов (OR) с учетом значений 95%-ного доверительного интервала

(95%-ный ДИ) [13]. Для ужесточения критериев оценки χ^2 соответствующий уровень значимости рассчитывали с поправкой Йетса.

При первичном анализе количественных признаков была устранена их зависимость от возраста и пола [7, 10]. В случае отклонения распределения признака от нормального проводили логарифмирование показателей. Дальнейший анализ включал тест Левина (для сравнения дисперсий) и однофакторный дисперсионный анализ по Фишеру (F-критерий), в том числе метод линейных контрастов Шеффе (для сравнения средних значений нескольких независимых распределений) [6]. Анализ выполняли с помощью пакета программ Statistica для Windows 7.0.

Результаты

Гены, полиморфизм которых анализировали в данном исследовании, в отношении их значимости для развития ТБ легких изучены в разной степени. В трех из них (*IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR2*) описаны мутации, приводящие к моногенной форме ТБ (синдром атипичных семейных микобактериозов, MIM 209950) [14]. Еще для восьми генов (*ACE*, *AGTR1*, *IL4*, *IL12A*, *LTA*, *TNF*, *TNFRSF1B*, *IFNG*) ранее было показано наличие ассоциаций с ТБ или его клиническими особенностями; гены *ADRB2*, *NOS3*, *IL4R* привлекались для подобных исследований, однако ассоциаций для них не выявлено [15, 16]. Ассоциативное исследование генов *GNB3*, *PPP3R1*, *GATA4* с ТБ проведено впервые.

Частоты генотипов локусов, проанализированных в выборке больных ТБ легких, представлены в табл. 1. Результаты генотипирования

Таблица 1

Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов генов в группах

Ген (полиморфизм)	Выборка (n)	Генотипы (в %)			$\chi^2(p)$
1	2	3			4
<i>LTA</i> (rs909253)		A/A	A/G	G/G	4,75 (0,09) ¹ 1,76 (0,18) ²
	контроль (96)	60.41	30.21	9.38	
	ТБ (201)	48.26	43.28	8.46	
<i>TNF</i> (rs1800629)		G/G	G/A	A/A	0,70 (0,70) ¹ 0,18 (0,67) ²
	контроль (96)	76.04	18.75	5.21	
	ТБ (216)	77.32	19.44	3.24	
<i>TNFRSF1B</i> (rs1061622)		TT	GT	GG	4,14 (0,13) ¹ 2,34 (0,13) ²
	контроль (96)	60.42	37.5	2.08	
	ТБ (217)	53.92	38.25	7.83	
<i>IL4</i> (rs2243291)		GG	CG	CC	0,04 (0,98) ¹ 0,00 (0,99) ²
	контроль (96)	52.08	41.67	6.25	
	ТБ (215)	53.02	40.47	6.51	
<i>IL4RA</i> (rs1801275)		AA	AG	GG	4,08 (0,13) ¹ 3,61 (0,06) ²
	контроль (96)	76.04	20.83	3.13	
	ТБ (217)	64.52	30.41	5.07	
<i>IL4RA</i> (rs2074570)		AA	AG	GG	1,34 (0,247) ¹ 1,19 (0,275) ²
	контроль (96)	91.67	8.33	0	
	ТБ (219)	86.30	13.70	0	

Таблица 1 (продолжение)

Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов генов в группах

Ген (полиморфизм)	Выборка (n)	Генотипы (в %)			$\chi^2 (p)$
1	2	3			4
<i>IL12A</i> (rs568408)	контроль (96)	GG	GA	AA	0,32 (0,85) ¹ 0,14 (0,70) ²
	ТБ (220)	58,33	38,54	3,13	
<i>IL12B</i> (rs3212227)	контроль (96)	AA	AC	CC	3,15 (0,21) ¹ 0,10 (0,75) ²
	ТБ (220)	60,91	36,82	2,27	
<i>IL12B</i> (rs3212220)	контроль (96)	GG	GT	TT	2,93 (0,23) ¹ 0,19 (0,66) ²
	ТБ (218)	64,58	33,34	2,08	
<i>IL12RB1</i> (rs3746190)	контроль (96)	CC	CT	TT	0,62 (0,73) ¹ 0,51 (0,47) ²
	ТБ (217)	65,91	27,73	6,36	
<i>IL12RB1</i> (rs11575926)	контроль (96)	GG	GA	AA	1,85 (0,39) ¹ 1,18 (0,28) ²
	ТБ (217)	61,46	36,46	2,08	
<i>IFNG</i> (rs2069705)	контроль (96)	CC	CT	TT	0,08 (0,78) ¹ 0,21 (0,65) ²
	ТБ (217)	61,93	31,65	6,42	
<i>IFNGR2</i> (rs17880053)	контроль (96)	dd	Gd	GG	2,50 (0,11) ¹ 3,13 (0,08) ²
	ТБ (220)	62,50	36,46	1,04	
<i>ADRB2</i> (rs1042713)	контроль (96)	GG	AG	AA	0,18 (0,91) ¹ 0,0 (0,98) ²
	ТБ (210)	74,09	25,00	0,91	
<i>ADRB2</i> (rs1042714)	контроль (96)	CC	CG	GG	0,51 (0,77) ¹ 0,04 (0,84) ²
	ТБ (210)	40,62	47,92	11,46	
<i>NOS3</i> (rs2070744)	контроль (96)	T/T	C/T	C/C	1,85 (0,397) ¹ 0,01 (0,923) ²
	ТБ (206)	41,43	45,71	12,86	
<i>NOS3</i> (VNTR)	контроль (96)	B/B	A/B	A/A	1,58 (0,453) ¹ 0,02 (0,89) ²
	ТБ (208)	67,71	30,21	2,08	
<i>NOS3</i> (rs1799983)	контроль (96)	G/G	G/T	T/T	8,60 (0,01) ¹ 8,97 (0,003) ²
	ТБ (213)	68,75	26,44	4,81	
<i>ACE</i> (rs4343)	контроль (96)	A/A	A/G	G/G	0,55 (0,76) ¹ 0,28 (0,59) ²
	ТБ (209)	31,25	50	18,75	
<i>AGTR1</i> (rs5186)	контроль (96)	A/A	A/C	C/C	0,15 (0,929) ¹ 0,03 (0,87) ²
	ТБ (213)	29,66	47,85	22,49	
<i>GNB3</i> (rs5443)	контроль (96)	C/C	C/T	T/T	2,85 (0,24) ¹ 2,33 (0,126) ²
	ТБ (211)	57,29	37,5	5,21	
<i>PPP3R1</i> (rs11126176)	контроль (96)	A/A	A/G	G/G	0,55 (0,46) ¹ 0,27 (0,60) ²
	ТБ (202)	26,14	55,68	18,18	
<i>GATA4</i> (rs804271)	контроль (96)	GG	GT	TT	0,09 (0,77) ¹ 0,002 (0,96) ²
	ТБ (200)	26,73	49,01	24,26	

Примечание: n – объем выборки; χ^2 – значение критерия хи-квадрат, достигнутое при сравнении группы больных с контролем, p – достигнутый уровень значимости; индексами ¹ и ² отмечены показатели, полученные при сравнении генотипов и аллелей соответственно.

популяционной выборки подробно описаны ранее [2-5]. Для большинства изученных полиморфных вариантов в выборке больных ТБ наблюдалось соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга, за исключением двух SNP: rs1800625 гена *TNF* ($\chi^2 = 4,13, p < 0,05$) и rs3212227 гена *IL12B* ($\chi^2 = 4,36, p < 0,05$), в обоих случаях отклонение обусловлено недостатком гетерозигот ($D = -0,1383 \pm 0,0770$ и $D = -0,1408 \pm 0,0669$ соответственно).

Из всех исследованных локусов статистически значимые различия между больными ТБ и популяционной выборкой выявлены только для rs1799983 гена *NOS3*: по частотам аллелей $\chi^2 = 8,60 (p = 0,01)$ и по частотам генотипов $\chi^2 = 8,97 (p = 0,003)$ (табл. 1). В группе больных частота генотипа TT rs1799983 была более чем в 2 раза выше таковой в популяционной выборке, генотипа GT – в 1,3 раза. Носительство аллеля Т в гомо- и гетерозиготном состоянии предрасполагает ($p = 0,003$) к развитию ТБ легких, а генотип GG, соответственно, является протективным ($p = 0,024$) (табл. 2).

Между проанализированными группами наблюдается некоторое перераспределение частот сочетаний генотипов. В группе больных ТБ зарегистрированы редкие сочетания с частотой 0,5-4,0% (рис.), не встречающиеся в контрольной группе (что, скорее всего, объясняется ее большей, по сравнению с контролем, численностью). Кроме того, сравнение исследованных выборок показало наличие статистически значимых различий по генотипическим комбинациям SNP (rs3746190 и rs11575926) гена *IL12RB1*: $\chi^2 = 16,06 (df = 6), p = 0,013$, в то время как отдельно по частотам аллелей и генотипов этих SNP не зарегистрировано значимых различий между больными ТБ и популяционной выборкой ($p = 0,698$ и $p = 0,397$ соответственно). Для двух сочетаний генотипов частоты в выборке больных ТБ были существенно ниже, чем в контроле: для CC/AG – почти в 9 раз, что составляет разницу 7,4%; для CT/GG – в 1,5 раза (различия 9,64%). При этом для сочетания генотипов CC/AG выявлен протективный (табл. 2) в отношении ТБ эффект ($p = 0,002$), однако для ком-

бинации генотипов CT/GG различия не достигают статистически значимого уровня. Частота сочетания CT/AG, напротив, в группе больных в 1,7 раза выше, чем в контроле (на 10,54%), однако различия также не достигают уровня статистической значимости ($OR = 1,96, p = 0,054$). В то же время статистические оценки без поправки Йетса (т. е. при более мягких требованиях к уровню статистической значимости) дают $p = 0,038$ (95%-ный ДИ 1,03-3,74).

Значимые различия получены также при сравнении больных ТБ и контрольной выборки по сочетаниям генотипов rs909253/rs1800629 в генах *LTA* и *TNF* ($\chi^2 = 16,6, (df = 7) p = 0,02$). Протективным эффектом по отношению к развитию ТБ легких обладает сочетание генотипов AA/GG ($p = 0,034$), предрасполагающим – сочетание AG/GG ($p = 0,018$) (табл. 2). Сочетание протективного генотипа по rs1799983 в гене *NOS3* с гомозиготным по аллелю В VNTR полиморфизма в этом же гене также является протективным по отношению к развитию ТБ легких – значение OR для генотипической комбинации GG/BB составляет 0,57 ($p = 0,047$) (табл. 2).

На втором этапе исследования проведена оценка ассоциаций исследованных маркеров с качественными и количественными признаками, характеризующими особенности клинического течения заболевания.

Для шести изученных генов выявлены ассоциации с качественными признаками, причем большинство их – с различными формами ТБ легких. Так, показаны статистически значимые различия по распределению частот аллелей и/или генотипов изученных вариантов между диссеминированным ТБ и контрольной выборкой. Предрасполагающими к развитию этой формы заболевания являются: в гене *IFNGR2* (rs17880053) – делеционный аллель ($OR = 2,15, p = 0,036$), в гене *IL4R* (rs1801275) – аллель G ($OR = 1,91, p = 0,042$) и генотип AG ($OR = 2,50, p = 0,016$) (табл. 3). При сравнении групп больных с разными формами ТБ аллель G rs1042713 в гене *ADRB2* значимо чаще встречается в группе больных с диссеминированной формой ТБ легких ($OR = 1,74, p = 0,026$) (табл. 3). У больных

Таблица 2

Отношения шансов при сравнении больных ТБ и контрольной выборкой

Ген (полиморфный вариант):	Предрасполагающий аллель/генотип/сочетание генотипов	Аллели		
		OR	95%-ный ДИ	p
<i>NOS3</i> (rs1799983):	T	1,85	1,23-2,81	0,003
	GG	0,55	0,33-0,93	0,024
<i>NOS3</i> (VNTR/rs1799983):	BB/GG	0,57	0,33-0,99	0,047
<i>LTA/TNF</i> (rs909253/rs1800629)	AA/GG	0,57	0,34-0,96	0,034
	AG/GG	2,23	1,14-4,43	0,018
<i>IL12RB1</i> (rs3746190/rs11575926)	CC/AG	0,12	0,03-0,51	0,002

Примечание: OR – значение отношения шансов; 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал; p – достигнутый уровень значимости.

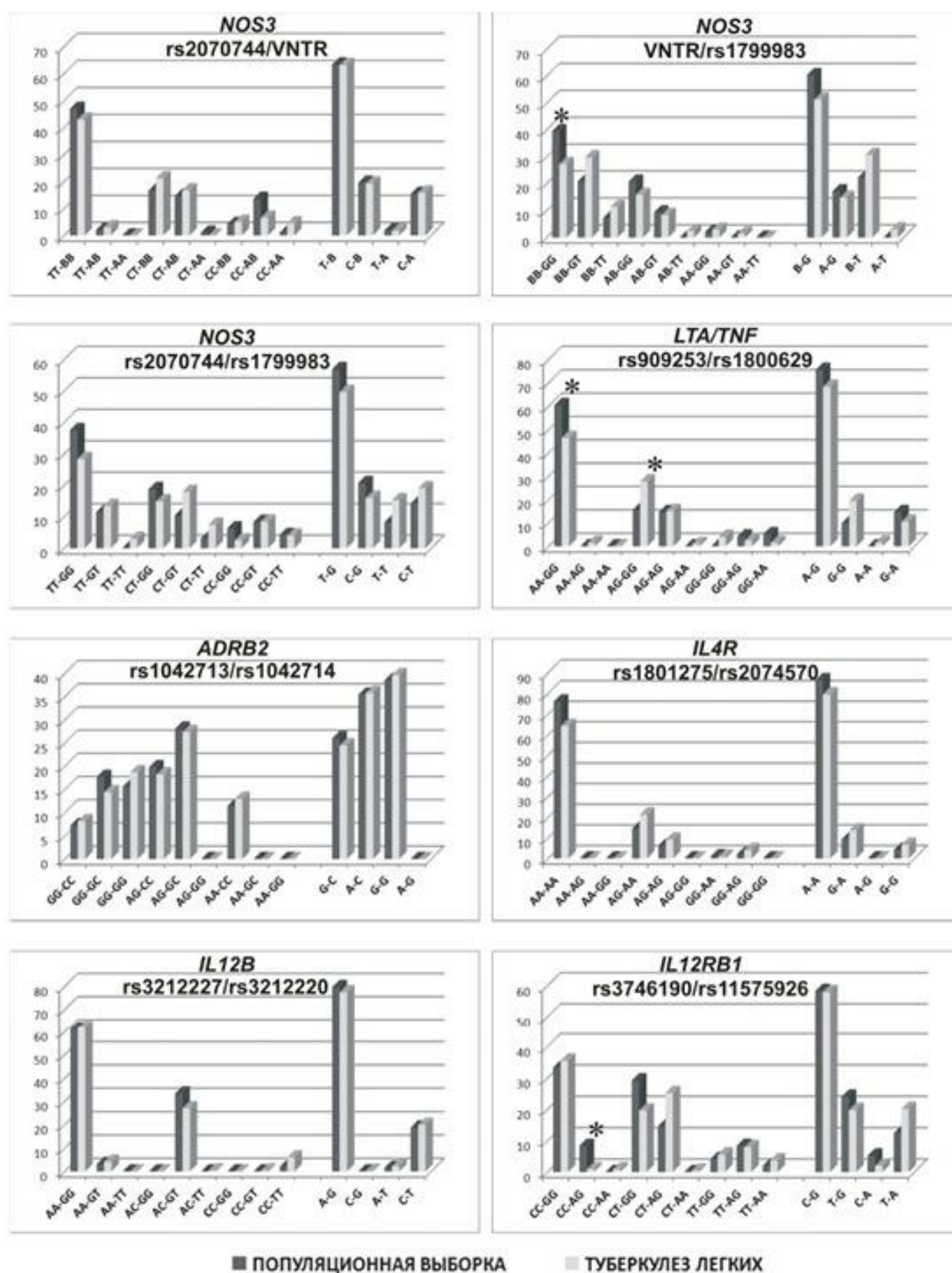


Рис. Распределение попарных внутригенных комбинаций генотипов и гаплотипов по изученным SNP в группах больных туберкулезом легких и контрольной выборке.

Примечание: достигнутый уровень значимости обозначен * для $p < 0,05$.

с инфильтративным ТБ частоту аллеля Т rs1799983 гена *NOS3* регистрировали в 1,5 раза чаще, чем в контроле ($OR = 1,82$, $p = 0,006$). Для инфильтративной формы ТБ характерен такой признак, как распад ткани: в изученной выборке больных ТБ распад наблюдался у 79,4% пациентов с диссеминированным туберкулезом и у 88,6% – с инфильтративным. При сравнении этих групп с контролем установлено, что у больных в обеих группах аллель

Т rs1799983 гена *NOS3* встречается чаще, причем максимальные различия (13,3%) наблюдаются между контрольной выборкой и группой больных без распада ткани (не достигая, тем не менее, уровня статистической значимости), в то же время различия между контролем и группой больных с распадом легочной ткани статистически значимы ($p = 0,029$) (табл. 3). По сравнению с контрольной выборкой у больных ТБ легких без распада легоч-

Отношения шансов для качественных эндотипов ТБ

Аллель, генотип	Признак	OR	95%-ный ДИ	χ^2	<i>p</i>
<i>GNB3</i> (rs5443)					
C	Объем поражения: больше доли vs доля	1,97	1,03-3,75	4,27	0,039
CC	Объем поражения: больше доли vs доля	3,05	1,21-7,8	5,91	0,015
<i>NOS3</i> (rs1799983)					
T	Инфильтративный vs контроль	1,82	1,18-2,83	7,52	0,006
T	Есть распад ткани vs контроль	1,61	1,05-2,48	4,79	0,029
<i>TNFRSF1B</i> (rs1061622)					
GG	Нет распада ткани vs контроль	10,22	1,86-56,04	7,38	0,007
<i>ADRB2</i> (rs1042713)					
G	Диссеминированный vs инфильтративный	1,74	1,06-2,84	4,96	0,026
<i>IL4R</i> (rs1801275)					
G	Диссеминированный vs контроль	1,91	1,02-3,57	4,13	0,042
AG	Диссеминированный vs контроль	2,5	1,17-5,38	5,76	0,016
<i>IFNGR2</i> (rs17880053)					
d	Диссеминированный vs контроль	2,15	1,05-4,47	4,4	0,036

Примечание: OR – значение отношения шансов; 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал; χ^2 – значение критерия хи-квадрат; *p* – достигнутый уровень значимости по точному тесту Фишера.

ной ткани выше частота регистрации гомозиготного генотипа GG полиморфного варианта в гене *TNFRSF1B* (табл. 3) – OR – 10,22, *p* – 0,007.

Выявлена ассоциация (табл. 3) полиморфизма rs5443 гена *GNB3* с объемом поражения легочной ткани: аллель C и гомозиготный генотип CC значительно чаще встречаются в группе больных с объемом поражения более доли легкого (OR – 1,97, *p* – 0,039 и OR – 3,05, *p* – 0,015 соответственно).

Для ряда количественных признаков, включая СОЭ, число эозинофилов и палочкоядерных нейтрофилов, наблюдалось отклонение распределения от нормального и для этих показателей проводили процедуру логарифмирования (в табл. 4 представлены средние значения этих показателей).

По результатам однофакторного дисперсионного анализа больных ТБ выявлена генетически обусловленная изменчивость целого ряда количественных показателей (табл. 4), в большинстве случаев – для оцененных при поступлении, для АСТ и АЛТ – как при поступлении (обозначены индексом 1), так и через 2 мес. после начала терапии (обозначены индексом 2). Так, установлены: ассоциации с количеством лимфоцитов [Лим – *NOS3* (rs1799983)], эритроцитов [Эр – *NOS3* (rs1799983)], сегментоядерных нейтрофилов [С/Я – *NOS3* (VNTR)]; уровень АЛТ [АЛТ – *NOS3* (rs1799983)], АСТ (*NOS3* (rs1799983), *IL12RB1* (rs3746190)); количество палочкоядерных нейтрофилов [П/Я – *IL4RA* (rs2074570)], эозинофилов [Эоз – *IL4RA* (rs1801275)], СОЭ [*TNF* (*LTA*) (rs909253)].

Многочисленные ассоциации зарегистрированы с геном *NOS3* (табл. 4): число сегментоядерных лимфоцитов статистически значимо (*p* – 0,001) увеличивается в ряду генотипов BB < AB < AA VNTR

полиморфизма; для гомозигот по редкому аллелю T rs1799983 показаны более высокие значения числа лейкоцитов, эритроцитов, АЛТ2, АСТ1 и АСТ2 по сравнению с другими генотипами (*p* – 0,033, *p* – 0,008, *p* – 0,029, *p* – 0,012, *p* – 0,002 соответственно). С уровнем АСТ1 ассоциирован также rs3746190 гена *IL12RB1* (*p* – 0,042), максимальные значения регистрируются у гомозигот по частому аллелю (табл. 4).

Зарегистрированы также ассоциации полиморфного варианта rs1801275 гена *IL4R* с рядом показателей лейкоцитарной формулы (табл. 4): относительное число эозинофилов (в %) у носителей частого генотипа AA значимо выше (*p* – 0,025), по сравнению с уровнем этого показателя у носителей других генотипов, в основном за счет гомозигот по альтернативному аллелю; у индивидов с гетерозиготным генотипом по этой же замене регистрируются большее число палочкоядерных нейтрофилов (*p* – 0,025), чем у лиц с гомозиготными генотипами.

Вариант гена *LTA* (rs909253) ассоциирован с СОЭ (*p* – 0,035), при этом максимальные значения показателя регистрируются у индивидов, гомозиготных по редкому аллелю G ($39,71 \pm 19,85$ мм/ч), минимальные – у носителей гетерозиготного генотипа ($25,09 \pm 20,27$) (табл. 4).

Заключение

Согласно полученным результатам, полиморфизм изученных генов в большей степени ассоциирован с эндотипами ТБ (характер острофазовых реакций, степень повреждения и деструкции легочной

Средний уровень количественных признаков у больных туберкулезом в зависимости от генотипов исследованных полиморфных вариантов генов

Ген/Полиморфизм	Генотипы			Показатель	p
<i>IL4R</i> (rs1801275)	AA	AG	GG	Эоз, %	0,025
	2,95 ± 2,85 n = 55	2,05 ± 1,99 n = 24	2,00 ± 1,85 n = 4		
	6,20 ± 4,99 n = 52	7,11 ± 6,35 n = 24	5,50 ± 3,59 n = 4	П/Я, %	0,025
<i>IL12RB</i> (rs3746190)	CC	CT	TT	АСТ1, ед/л	0,042
	0,22 ± 0,11 n = 89	0,17 ± 0,06 n = 52	0,16 ± 0,04 n = 5		
<i>NOS3</i> (rs1799983)	GG	GT	TT	Лимфоциты, 1 × 10 ⁹	0,033
	20,450 ± 8,137 n = 60	22,02 ± 10,0 n = 58	26,65 ± 9,509 n = 23	Эритроциты, 1 × 10 ¹²	0,008
	4,310 ± 0,645 n = 59	4,02 ± 0,628 n = 57	4,460 ± 0,604 n = 23	АСТ1, ед/л	0,029
	0,190 ± 0,088 n = 38	0,190 ± 0,075 n = 35	0,250 ± 0,010 n = 20	АСТ2, ед/л	0,011
	0,170 ± 0,182 n = 38	0,180 ± 0,163 n = 35	0,290 ± 0,299 n = 20	АЛТ2, ед/л	0,002
	0,190 ± 0,169 n = 38	0,200 ± 0,155 n = 35	0,380 ± 0,275 n = 20		
<i>NOS3</i> (VNTR)	BB	AB	AA	С/Я, %	0,001
	57,270 ± 9,037 n = 96	61,910 ± 8,965 n = 35	64,0 ± 4,0 n = 8		
<i>LTA</i> (rs909253)	AA	AG	GG	СОЭ, мм/ч	0,035
	32,26 ± 21,89 n = 76	25,09 ± 20,27 n = 53	39,71 ± 9,85 n = 14		

Примечание: n – число индивидов с соответствующими генотипами. Эоз – эозинофилы, П/Я – палочкоядерные нейтрофилы, С/Я – сегментоядерные нейтрофилы, АСТ1 и АСТ2 – аспартатаминотрансфераза на момент поступления и через 2 мес. после начала лечения соответственно, АЛТ2 – аланинаминотрансфераза через 2 мес. после начала лечения.

ткани), чем с конечным фенотипом, то есть заболеванием в целом. Из семнадцати проанализированных генов для девяти были выявлены ассоциации, причем для восьми – только с эндофенотипами ТБ, и лишь для одного (*NOS3*) – как с эндофенотипами, так и непосредственно с ТБ. Ранее было показано влияние на развитие ТБ пяти из этих генов (*TNF*, *LTA*, *TNFRSF1B* – в ассоциативных исследованиях, *IL12RB1* и *IFNGR2* – при изучении моногенных форм ТБ). *NOS3*, *ADRB2* и *IL4R* также привлекались для подобных исследований, однако ассоциаций с ними не выявлено. В то же время в исследовании *ADRB2* и *IL4R* оказались ассоциированы с одной из форм ТБ. Ген *GNB3* впервые изучен с точки зрения его ассоциированности с ТБ. Изученные полиморфные варианты генов вносят вклад в изменчивость количественных и качественных показателей при ТБ, в основе чего лежит функциональная значимость белковых продуктов исследуемых генов в реализации иммунного ответа при ТБ, и, соответственно, эти генетические варианты могут иметь определенное значение в формировании клинической картины заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ан А. Р., Рудко А. А., Брагина Е. Ю. и др. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокиновых сигналов с туберкулезом легких // Туб. – 2013. – Т. 90, № 8. – С. 34-39.
2. Визель А. А., Яушев М. Ф., Мустафин Р. Р. и др. Бронхолитическая активность дозируемых аэрозолей при активном туберкулезе органов дыхания // Пробл. туб. – 1995. – № 2. – С. 7-9.
3. Кучер А. Н., Бабушкина Н. П., Маркова В. В. и др. Изменчивость полиморфных вариантов генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы у представителей четырех этнических групп сибирского региона // Мед. генетика. – 2010. – № 5. – С. 24-34.
4. Кучер А. Н., Бабушкина Н. П., Тарасенко Н. В. и др. Изменчивость полиморфных вариантов генов факторов некроза опухоли и их рецепторов у представителей четырех этнических групп сибирского региона // Мед. генетика. – 2010. – № 6. – С. 16-23.
5. Кучер А. Н., Бабушкина Н. П., Кулиш Е. В. и др. Характеристика изменчивости четырех полиморфных вариантов (rs2069705, rs17880053, rs11126176 и rs804271) у представителей коренного и пришлого населения сибирского региона // Принято в печать (Генетика).
6. Кучер А. Н., Бабушкина Н. П., Брагина Е. Ю. и др. Изменчивость полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов у представителей четырех этнических групп сибирского региона // Мед. генетика. – 2009. – Т. 10. – С. 43-52.
7. Лакин Г. Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. ВУЗов – 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.

8. Лильин Е. Т., Трубинов В. И., Ванюков М. М. Введение в современную фармакогенетику. – М.: Медицина, 1984. – 160 с.
9. Рудко А. А., Фрейдин М. Б., Брагина Е. Ю. и др. Поиск генов подверженности туберкулезу с использованием результатов полногеномного исследования болезни Крона // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 61-68.
10. Рудко А. А., Фрейдин М. Б., Пузырев В. П. Наследственная подверженность туберкулезу // Молекулярная медицина. – 2011. – № 3. – С. 3-10.
11. Шилов М. В. Туберкулез в России в 2011 году: монография. – Ростов н/Д.: Феникс, 2013. – 224 с.
12. Abebe E., Bjune G. The protective role of antibody responses during *Mycobacterium tuberculosis* infection // Clin. Exp. Immunol. – 2009. – Vol. 157, № 2. – P. 235-243.
13. Abel L., El-Baghdadi J., Bousfiha A. A. et al. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road // Phil. Trans. R. Soc. B. – 2014. – Vol. 369: 2030428.
14. Ahmadi K. R., Weale M. E., Xue Z. Y. et al. A single-nucleotide polymorphism tagging set for human drug metabolism and transport // Nat. Genet. – 2005. – Vol. 37. – P. 84-89.
15. Alam M. S., Akaike T., Okamoto S. et al. Role of nitric oxide in host defense in murine Salmonellosis as a function of its antibacterial and antiapoptotic activities // Infect. and Immun. – 2002. – Vol. 70. – P. 3130-3142.
16. Al-Muhsen S., Casanova J. L. 2008. The genetic heterogeneity of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases // J. Allergy Clin. Immunol. – Vol. 122. – P. 1043-1053.
17. Azouaou N., Petrofsky M., Young L. S. et al. Mycobacterium avium infection in mice is associated with time-related expression of Th1 and Th2 CD4 T-lymphocyte response // Immunology. – 1997. – Vol. 91. – P. 414-420.
18. Belenky S. N., Robbins R. A., Rubinstein I. Nitric oxide synthase inhibitors attenuate human monocyte chemotaxis *in vitro* // J. Leukoc. Biol. – 1993. – Vol. 53. – P. 498-503.
19. Blumenthal M. N., Namboodiri K. K., Mendell N. et al. Genetic transmission of serum IgE levels // Am. J. Med. Genet. – 1981. – Vol. 10. – P. 219-228.
20. Bustamante J., Boisson-Dupuis S., Abel L. et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity // Semin. Immunol. – 2014. – Vol. 26, № 6. – P. 454-470.
21. Chan E. D., Chan J., Schlager N. W. What is the role of nitric oxide in murine and human host defense against tuberculosis? // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2001. – Vol. 25. – P. 606-612.
22. Cherla R. P., Ganju R. K. Stromal cell-derived factor 1 α -induced chemotaxis in T cells is mediated by nitric oxide signaling pathways // J. Immunol. – 2001. – Vol. 166. – P. 3067-3074.
23. Cobat A., Orlova M., Barrera L. E. et al. Host genomics and control of tuberculosis infection // Public Health Genomics. – 2013. – Vol. 16. – P. 44-49.
24. Garcia-Elorriaga G., Carrillo-Montes G., Mendoza-Aguilar M., González-Bonilla C. Polymorphisms in tumor necrosis factor and lymphotoxin A in tuberculosis without and with response to treatment // Inflammation. – 2010. – Vol. 33. – P. 267-75.
25. Goldman D., Cho Y., Zhao M. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in rat pulmonary *Cryptococcus neoformans* granulomas // Am. J. Pathol. – 1996. – Vol. 148. – P. 1275-1282.
26. Hernandez-Pando R., Orozco H., Sampieri A. et al. Correlation between the kinetics of Th1, Th2 cells and pathology in a murine model of experimental pulmonary tuberculosis // Immunology. – 1996. – Vol. 89. – P. 26-33.
27. Iuvone T., Carnuccio R., Di Rosa M. Modulation of granuloma formation by endogenous nitric oxide // Eur. J. Pharmacol. – 1994. – Vol. 265. – P. 89-92.
28. Joshi M. S., Mineo C., Shaul P. W. et al. Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localization and impaired response to shear // FASEB J. – 2007. – Vol. 21. – P. 2655-2663.
29. Jung J. Y., Madan-Lala R., Georgieva M. et al. The intracellular environment of human macrophages that produce nitric oxide promotes growth of mycobacteria // Infect. Immun. – 2013. – Vol. 81, № 9. – P. 3198-3209.
30. Moller M., de Wit E., Hoal E. G. Past, present and future directions in human genetic susceptibility to tuberculosis // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2009. – Vol. 2. – P. 1-24.
31. Moller M., Hoal E. G. Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis // Tuberculosis. – 2010. – Vol. 90. – P. 71-83.
32. Morris J. A., Gardner M. J. Statistics in Medicine: Calculating confidence intervals for relative risks (odds ratios) and standardised ratios and rates // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). – 1988. – Vol. 296. – P. 1313-1316.
33. Murray H. W., Nathan C. F. Macrophage microbicidal mechanisms *in vivo*: reactive nitrogen versus oxygen intermediates in the killing of intracellular visceral *Leishmania donovani* // J. Exp. Med. – 1999. – Vol. 189. – P. 741-746.
34. Oliveira D. M., Silva-Teixeira D. N., Gustavson S. et al. Nitric oxide interaction with IL-10, MIP-1 α , MCP-1 and RANTES over the *in vitro* granuloma formation against different *Schistosoma mansoni* antigenic preparations on human schistosomiasis // Parasitology. – 2000. – Vol. 120. – P. 391-398.
35. Orme I. M., Roberts A. D., Griffin J. P. et al. Cytokine secretion by CD4 T lymphocytes acquired in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection // J. Immunol. – 1993. – V. 141. – P. 518-525.
36. Power C. A., Wei G., Bretscher P. A. Mycobacterial dose defines the Th1/Th2 nature of the immune response independently of whether immunization is administered by intravenous, subcutaneous, or intradermal route // Infect. Immun. – 1998. – V. 66. – P. 5743-5750.
37. Rehm K. E., Xiang L., Eldi O. U. et al. Variability in laboratory immune parameters is associated with stress hormone receptor polymorphisms // Neuroimmunomodulation. – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 220-228.
38. Salem S., Gros P. Genetic determinants of susceptibility to mycobacterial infections: IRF8, a new kid on the block // Adv Exp Med Biol. – 2013. – Vol. 783. – P. 45-80.
39. Sander B., Skansen-Saphir U., Damm O. et al. Sequential production of Th1 and Th2 cytokines in response to live bacillus Calmette-Guerin // Immunology. – 1995. – Vol. 86. – P. 512-518.
40. Setoguchi K., Takeya M., Akaike T. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and its involvement in pulmonary granulomatous inflammation in rats // Am. J. Pathol. – 1996. – Vol. 149. – P. 2005-2022.
41. van Krevel R., Karyadi E., Preyers F. et al. Increased production of interleukin 4 by CD4 and CD8 T cells from patients with tuberculosis is related to the presence of pulmonary cavities // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181. – P. 1194-1197.
42. Vane J. R., Michell J. A., Appleton I. et al. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in inflammation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – Vol. 91. – P. 2046-2050.
43. Wang Q., Zhan P., Qiu L. X. et al. TNF-308 gene polymorphism and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis involving 18 studies // Mol. Biol. Rep. – 2012. – Vol. 39. – P. 3393-3400.
44. Zhang Y., De S., Garner J. R. et al. Systematic analysis, comparison, and integration of disease based human genetic association data and mouse genetic phenotypic information // BMC Medical Genomics. 2010. 3:1-22 <http://www.biomedcentral.com/1755-8794/3/1>
45. <http://www.hugenavigator.net>
46. http://www.kegg.jp/dbget-bin/www_bget?hsa:2784

REFERENCES

1. An A.R., Rudko A.A., Bragina E.Yu. et al. The study of association of polymorphic variants of cytokine signal genes with pulmonary tuberculosis. *Tub.*, 2013, vol. 90, no. 8, pp. 34-39. (In Russ.)
2. Vizef' A.A., Yaushev M.E., Mustafin R.R. et al. Broncholytic action of dosed aerosol in active respiratory tuberculosis. *Probl. Tub.*, 1995, no. 2, pp. 7-9. (In Russ.)
3. Kucher A.N., Babushkina N.P., Markova V.V. et al. Changeability of polymorphic variants of gene-candidates of cardiac vascular diseases in the representatives of four ethnic groups of the Siberian region. *Med. Genetika*, 2010, no. 5, pp. 24-34. (In Russ.)
4. Kucher A.N., Babushkina N.P., Tarasenko N.V. et al. Changeability of polymorphic variants of tumor necrosis factors genes and its receptors in the representatives of four ethnic groups of the Siberian region. *Med. Genetika*, 2010, no. 6, pp. 16-23. (In Russ.)
5. Kucher A.N., Babushkina N.P., Kulish E.V. et al. Description of changeability of four polymorphic variants (rs2069705, rs17880053, rs11126176 и rs804271) in the representatives of four ethnic groups of the Siberian region. Accepted for publication (*Genetika*).
6. Kucher A.N., Babushkina N.P., Bragina E.Yu. et al. Changeability of four polymorphic variants of interleukins and their receptors in the representatives of four ethnic groups of the Siberian region. *Med. Genetika*, 2009, vol. 10, pp. 43-52. (In Russ.)

7. Lakin G.F. *Biometriya: Ucheb. posobie dlya biol. spets. VUZov*. [Biometry. Manual for university specialists in biology]. 4th Edition, reviewed and supplemented. Moscow, Vyssh. Shk. Publ., 1990, 352 p.
8. Lifin E.T., Trubnikov V.I., Vanyukov M.M. *Vvedenie v sovremennuyu farmakogenetiku*. [Introduction into modern pharmacogenetics]. Moscow, Meditsina Publ., 1984, 160 p.
9. Rudko A.A., Freydn M.B., Bragina E.Yu. et al. Searching of genes of susceptibility to tuberculosis with the use of results of full genome study of Crohn's disease. *Bulleten' Sibirskoy Meditsiny*, 2013, vol. 12, no. 3, pp. 61-68. (In Russ.)
10. Rudko A.A., Freydn M.B., Puzyrev V.P. Inheritable susceptibility to tuberculosis. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2011, no. 3, pp. 3-10. (In Russ.)
11. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii v 2011 godu*. [Tuberculosis in Russia in 2011]. Rostov-on-Don, Feniks Publ., 2013, 224 p.
12. Abebe E., Bjune G. The protective role of antibody responses during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, vol. 157, no. 2, pp. 235-243.
13. Abel L., El-Baghdadi J., Bousfiha A.A. et al. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, 2014, vol. 369: 2030428.
14. Ahmadi K.R., Weale M.E., Xue Z.Y. et al. A single-nucleotide polymorphism tagging set for human drug metabolism and transport. *Nat. Genet.* 2005, vol. 37, pp. 84-89.
15. Alam M.S., Akaike T., Okamoto S. et al. Role of nitric oxide in host defense in murine Salmonellosis as a function of its antibacterial and antiapoptotic activities. *Infect. and Immun.*, 2002, vol. 70, pp. 3130-3142.
16. Al-Muhsen S., Casanova J.L. 2008. The genetic heterogeneity of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 122, pp. 1043-1053.
17. Azouaou N., Petrofsky M., Young L.S. et al. *Mycobacterium avium* infection in mice is associated with time-related expression of Th1 and Th2 CD4 T-lymphocyte response. *Immunology*, 1997, vol. 91, pp. 414-420.
18. Belenky S.N., Robbins R.A., Rubinstein I. Nitric oxide synthase inhibitors attenuate human monocyte chemotaxis *in vitro*. *J. Leukoc. Biol.*, 1993, vol. 53, pp. 498-503.
19. Blumenthal M.N., Namboodiri K.K., Mendell N. et al. Genetic transmission of serum IgE levels. *Am. J. Med. Genet.*, 1981, vol. 10, pp. 219-228.
20. Bustamante J., Boisson-Dupuis S., Abel L. et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin. Immunol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 454-470.
21. Chan E.D., Chan J., Schluger N.W. What is the role of nitric oxide in murine and human host defense against tuberculosis? *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2001, vol. 25, pp. 606-612.
22. Cherla R.P., Ganju R.K. Stromal cell-derived factor 1 α -induced chemotaxis in T cells is mediated by nitric oxide signaling pathways. *J. Immunol.*, 2001, vol. 166, pp. 3067-3074.
23. Cobat A., Orlova M., Barrera L.F. et al. Host genomics and control of tuberculosis infection. *Public Health Genomics*, 2013, vol. 16, pp. 44-49.
24. Garcia-Elorriaga G., Carrillo-Montes G., Mendoza-Aguilar M., González-Bonilla C. Polymorphisms in tumor necrosis factor and lymphotoxin A in tuberculosis without and with response to treatment. *Inflammation*, 2010, vol. 33, pp. 267-75.
25. Goldman D., Cho Y., Zhao M. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in rat pulmonary *Cryptococcus neoformans* granulomas. *Am. J. Pathol.*, 1996, vol. 148, pp. 1275-1282.
26. Hernandez-Pando R., Orozco H., Sampieri A. et al. Correlation between the kinetics of Th1, Th2 cells and pathology in a murine model of experimental pulmonary tuberculosis. *Immunology*, 1996, vol. 89, pp. 26-33.
27. Iuvone T., Carnuccio R., DiRosa M. Modulation of granuloma formation by endogenous nitric oxide. *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, vol. 265, pp. 89-92.
28. Joshi M.S., Mineo C., Shaul P.W. et al. Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localization and impaired response to shear. *FASEB J.*, 2007, vol. 21, pp. 2655-2663.
29. Jung J.Y., Madan-Lala R., Georgieva M. et al. The intracellular environment of human macrophages that produce nitric oxide promotes growth of mycobacteria. *Infect. Immun.*, 2013, vol. 81, no. 9, pp. 3198-3209.
30. Moller M., de Wit E., Hoal E.G. Past, present and future directions in human genetic susceptibility to tuberculosis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2009, vol. 2, pp. 1-24.
31. Moller M., Hoal E.G. Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis. *Tuberculosis*, 2010, vol. 90, pp. 71-83.
32. Morris J.A., Gardner M.J. Statistics in Medicine: Calculating confidence intervals for relative risks (odds ratios) and standardised ratios and rates. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1988, vol. 296, pp. 1313-1316.
33. Murray H.W., Nathan C.F. Macrophage microbicidal mechanisms *in vivo*: reactive nitrogen versus oxygen intermediates in the killing of intracellular visceral Leishmania donovani. *J. Exp. Med.*, 1999, vol. 189, pp. 741-746.
34. Oliveira D.M., Silva-Telxteira D.N., Gustavson S. et al. Nitric oxide interaction with IL-10, MIP-1 α , MCP-1 and RANTES over the *in vitro* granuloma formation against different *Schistosoma mansoni* antigenic preparations on human schistosomiasis. *Parasitology*, 2000, vol. 120, pp. 391-398.
35. Orme I.M., Roberts A.D., Griffin J.P. et al. Cytokine secretion by CD4 T lymphocytes acquired in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Immunol.*, 1993, vol. 141, pp. 518-525.
36. Power C.A., Wei G., Bretscher P.A. Mycobacterial dose defines the Th1/Th2 nature of the immune response independently of whether immunization is administered by intravenous, subcutaneous, or intradermal route. *Infect. Immun.*, 1998, vol. 66, pp. 5743-5750.
37. Rehm K.E., Xiang L., Elci O.U. et al. Variability in laboratory immune parameters is associated with stress hormone receptor polymorphisms. *Neuroimmunomodulation*, 2012, vol. 19, no. 4, pp. 220-228.
38. Salem S., Gros P. Genetic determinants of susceptibility to mycobacterial infections: IRF8, a new kid on the block. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2013, vol. 783, pp. 45-80.
39. Sander B., Skansen-Saphir U., Damm O. et al. Sequential production of Th1 and Th2 cytokines in response to live bacillus Calmette-Guerin. *Immunology*, 1995, vol. 86, pp. 512-518.
40. Setoguchi K., Takeya M., Akaike T. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and its involvement in pulmonary granulomatous inflammation in rats. *Am. J. Pathol.*, 1996, vol. 149, pp. 2005-2022.
41. van Krevel R., Karyadi E., Preyers F. et al. Increased production of interleukin 4 by CD4 and CD8 T cells from patients with tuberculosis is related to the presence of pulmonary cavities. *J. Infect. Dis.*, 2000, vol. 181, pp. 1194-1197.
42. Vane J.R., Mitchell J.A., Appleton I. et al. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, vol. 91, pp. 2046-2050.
43. Wang Q., Zhan P., Qiu L.X. et al. TNF-308 gene polymorphism and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis involving 18 studies. *Mol. Biol. Rep.*, 2012, vol. 39, pp. 3393-3400.
44. Zhang Y., De S., Garner J.R. et al. Systematic analysis, comparison, and integration of disease based human genetic association data and mouse genetic phenotypic information. *BMC Medical Genomics*, 2010, 3:1-22 <http://www.biomedcentral.com/1755-8794/3/1>
45. <http://www.hugenavigator.net>
46. http://www.kegg.jp/dbget-bin/www_bget?hsa:2784

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Бабушкина Надежда Петровна
 ФГБУ «НИИ медицинской генетики»,
 кандидат биологических наук, научный сотрудник
 лаборатории популяционной генетики,
 634050, г. Томск, Наб. р. Ушайки, д. 10,
 Тел./факс: 8 (3822) 51-29-02, 8 (3822) 51-37-44,
 E-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

Поступила 01.04.2015

BD BASTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность
в диагностике туберкулеза



BD MGIT™ TBcID Test

Экспресс-идентификация положительных пробирок

5

4

Выявление микобактерий



BD BASTEC™ MGIT™ 960
BD BASTEC™ MGIT™ 320



BD BASTEC™ MGIT™ 960
BD BASTEC™ MGIT™ 320

Определение ЛЧ к препаратам первого и второго ряда

6



BD EpiCenter™

Результаты исследования
Эпидемиологический мониторинг

7



3

Обработка диагностического материала



BD MicoPrep™

2

Окраска для микроскопии



TB Stain Kit ZN, TB Stain Kit K
TB Fluorescent Stain Kit M



1

Сбор диагностического материала



BD Falcon™



Представительство
компании BD в России:
123317, РФ, г. Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С, этаж 7-й,
тел.: +7 (495) 775 85 82
факс: +7 (495) 775 85 83
www.bd.com/ru

