

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ У МЫШЕЙ КОНГЕННЫХ ПО КОМПЛЕКСУ H2-ЛИНИЙ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ПО ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ*

Н. Н. ЛОГУНОВА¹, М. В. КОРОТЕЦКАЯ¹, А. С. АПТ^{1,2}

ANALYSIS OF GENE EXPRESSION IN THE LUNG TISSUE IN MICE CONGENIC AS PER H2-LINE COMPLEX WITH VARIOUS SEVERITY OF TUBERCULOUS INFECTION COURSE

N. N. LOGUNOVA¹, M. V. KOROTETSKAYA¹, A. S. APT^{1,2}

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва

²МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, RF

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, RF

С помощью ДНК-чипа на платформе Illumina проведен сравнительный анализ экспрессии в легочной ткани всех генов двух конгенных линий мышей – резистентной к туберкулезу В6 и гораздо более чувствительной В6.1-9.5.7, отличающейся от В6 лишь небольшой областью 17-й хромосомы, несущей гены *MHC* класса II. Сравнивали здоровых мышей и мышей, зараженных аэрогенным способом – 500 КОЕ *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv за три недели до выделения мРНК. Верификация результатов методом количественной ПЦР в реальном времени показала, что тот участок генома, по которому отличаются линии мышей, генетически настолько полиморфен, что технически не позволяет применять для сравнения экспрессии содержащихся в нем генов методы на основе ДНК-чипов, разработанных специально для линии В6. Напротив, влияние инфекции на экспрессию всех остальных генов определялось с высокой точностью. Показано, что у мышей резистентной линии В6 число генов, изменивших экспрессию на ранней фазе инфекции, значительно выше, чем у чувствительной линии В6.1-9.5.7. У мышей двух линий отличается, прежде всего, экспрессия генов, ответственных за иммунный ответ, регуляцию клеточного цикла и работу лизосом. Можно предположить, что резистентность основана на вовлечении во взаимодействие с возбудителем большого количества метаболических путей и их регуляторов.

Ключевые слова: инбредные линии мышей, туберкулез, экспрессия генов, легкие.

With the help of DNA-chip on the Illumina platform the comparative analysis was performed of all genes expression in the lung tissue of two congenic lines of mice – B6 resistant to tuberculosis and much more sensitive B6.1-9.5.7, different from B6 only with small region of the 17th chromosome carrying *MNC* genes of class II. The comparison included healthy mice and mice infected by air-borne transmission – 500 CFUE of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv three weeks prior to mRNA isolation. The results were verified by quantitative PCR in real time and it showed that the part of genome which was different in the mice lines was so polymorphous that technically it was impossible to use it to compare expression of genes contained in it by methods based on DNA-chips developed specifically for B6 line. On the contrary the effect of the infection on expression of all other genes was defined with high accuracy. It has been shown that in mice of resistant B6 line the number of genes changing the expression at the early phase of the infection is significantly higher compared to the susceptible line of B6.1-9.5.7. The main difference between two lines of mice is the expression of genes responsible for immune response regulation of cellular cycle and liposome activity. One can suppose that the resistance is based on the involvement into interaction with the causative agent of the significant number of metabolic ways and their regulators.

Key words: inbred mice lines, tuberculosis, gene expression, lungs.

Генетический контроль восприимчивости к туберкулезу, тяжести течения заболевания и характера легочной патологии имеет полигенный характер как в клинике, так и при моделировании болезни на лабораторных мышах [8]. Помимо того, что в контроле инфекции участвует много генов, картина усложняется их комплексным взаимодействием при регуляции сложных фенотипов (характер образования и количество гранул, контроль размножения микобактерий и их диссеминации и т. п.), поэтому идентификация конкретных генов идет очень медленно даже в лабораторных моделях. Прошло 10 лет с тех пор как у мышей был идентифицирован ген *Ipr1*, контролирующей функцию за-

раженных микобактериями макрофагов [5, 9], первый конкретный ген млекопитающих, для которого участие в контроле патогенеза туберкулеза было напрямую доказано с помощью генетического метода. Опираясь на данные геномного скрининга, полученные ранее [3, 7], совсем недавно идентифицировали второй ген. Он оказался классическим геном *MHC* класса II *H2-Aβ*, участвующим в презентации антигенных пептидов Т-лимфоцитам CD4⁺ при их взаимодействии с антиген-презентирующими клетками [4]. В процессе идентификации этого гена нами выведена большая панель рекомбинантных линий мышей, отличающихся только происхождением небольших участков комплекса *H2*: на генети-

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 14-15-00029).

ческую основу резистентной линии B6 ($H2^b$) за счет гомологичной рекомбинации были перенесены короткие, частично перекрывающиеся участки $H2^d$ мышей линии I/St и выведены соответствующие инбредные линии [1, 4].

Помимо идентификации генов-кандидатов, рекомбинантные конгенные линии мышей могут служить ценным аналитическим инструментом для исследования экспрессии генов. Тот факт, что пары линий мышей отличаются только аллелями немногих генов, находящихся в изучаемом сегменте хромосомы, позволяет точнее оценить физиологическую важность уровня их экспрессии. В данной работе для анализа экспрессии генов с помощью ДНК-чипов была выбрана ткань легких здоровых и зараженных *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv мышей исходной резистентной линии B6 и гораздо более чувствительных к инфекции мышей линии B6.I-9.5.7, отличающейся от B6 лишь небольшой областью 17-й хромосомы, несущей гены *MHC* класса II [1]. Аллельные различия могут влиять или не влиять на экспрессию генов, расположенных в самой исследуемой области, а также приводить к изменению экспрессии генов, находящихся в любых участках генома и вовлеченных в сигнальные пути «ниже» активности самой области. Кроме того, было не ясно, касаются ли аллельные различия по данному сегменту хромосомы экспрессии генов в норме или различия проявляются только при взаимодействии хозяина с возбудителем. В попытке ответить на эти вопросы выделили РНК из незараженной легочной ткани и на 21-й день после заражения мышей и провели анализ экспрессии всех генов мышинного генома (около 40 000 генов) на платформе Illumina. Работу проводили на коммерческой основе в Университете Чикаго, США.

Материалы и методы

Мыши и инфекция. Мыши линий C57BL/6 (B6) и B6.I-9.5.7 поддерживаются в виварии ФГБНУ «ЦНИИТ» братско-сестринскими скрещиваниями по общепринятым правилам. Для экспериментов использовали самок в возрасте 3 мес. Каждая экспериментальная группа состояла из трех животных, экспрессию генов определяли индивидуально с оценкой среднего. Мышей заражали 600 КОЕ *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (штамм Pasteur) в аэрозольной камере Glas-Col, как описано ранее [6]. Все экспериментальные процедуры были одобрены комиссией по правильному использованию лабораторных животных ФГБНУ «ЦНИИТ».

Выделение РНК. Выделение РНК из легких проводили при помощи набора SV Total RNA Isolation System (Promega, США) в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя. Для удаления примеси геномной ДНК очищенную РНК обрабатывали ДНК-азой I по протоколу фирмы-изготовителя (AMPD1, Sigma). Чистоту выделения РНК проверя-

ли на спектрофотометре: соотношение A260/A280 составляло более 2,0 и A260/A230 – не менее 1,8-2,2. Кроме того, выделенную РНК проверяли на сохранность и отсутствие признаков деградации, для чего проводили электрофорез в денатурирующих условиях в агарозном геле с формамидом.

Определение экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени проводили с помощью метода количественной идентификации продуктов по связыванию с красителем SYBR Green I. Последовательности праймеров для интересующих генов подобраны с учетом следующих требований: величина T_m – 60-61°C, ампликон для всех исследуемых генов 150-160 пар оснований, праймеры не образуют вторичных структур и комплементарны друг к другу, прямые и обратные праймеры комплементарны последовательностям разных экзонов гена. В качестве housekeeping гена использовали b-актин, экспрессию которого определяли с помощью праймеров ActbF 5'-caccttctacaatgagctgc-3' и ActbR 5'-ctggatggctacgtacatgg-3'. Для экспрессии генов Ring и Wdr46 использовали праймеры RingF 5'-gagattgagcttgtgttcgc-3', RingR 5'-ctgtgtgtttcctgtctgtg-3'; Wdr46F 5'-tggcgaagattctgtgtcac-3', Wdr46R 5'-caaggtccgggaactcag-3'. Для проведения ПЦР в реальном времени использовали готовую реакционную мастер-смесь (Maxima SYBR Greenq PCR Master Mix, Fermentas) и Taq-полимеразу (Хеликон, Россия). Образцы кДНК получали индивидуально не менее чем трех мышей. В качестве контролей использованы лунки, не содержащие матрицы, и образцы без обратной транскриптазы (RT-). Реакцию ПЦР проводили в амплификаторе CFX96 Real Time System (Bio-Rad), используя следующий протокол: 95°C – 5 мин; 39 циклов: 95°C – 15 с, 60°C – 40 с.

Геномное профилирование экспрессии генов проводили на микрочипах Illumina MouseWG-6 v2.0 Expression Bead Chip Kit с последующей первичной статистической обработкой в программе Illumina Genome Studio™ Data Analysis (http://www.illumina.com/Documents/products/datasheets/datasheet_gene_exp_analysis.pdf). Для того чтобы сгруппировать биологические процессы, в которых участвуют гены с разным уровнем экспрессии у мышей двух линий до и после заражения, использовали анализ *in silico* функциональных групп генов при помощи базы данных DAVID [2].

Результаты исследования

При сравнении образцов легочной ткани незараженных мышей линий B6 и B6.I-9.5.7 выявлены отличия в экспрессии всего лишь 28 генов, причем все они оказались локализованы в той самой области 17-й хромосомы, которая была перенесена на генетическую основу B6 от линии I/St (табл. 1). Подоб-

Гены с разным уровнем экспрессии в легочной ткани у незараженных мышей линий В6 и В6.І-9.5.7

№	Название гена	Геномная позиция	Разница в экспрессии гена между линией В6.І-9.5.7 и линией В6 (в долях уровня сигнала) (Illumina)
1	<i>Bat5</i>	17:35089263-35102987	0,027
2	<i>C2</i>	17:34856412-34898265	0,4
3	<i>Cfb</i>	17:34856374-34862518	0,24
4	<i>D17H6S56E-5</i>	17:34996736-35000958	0,002
5	<i>Ddr1</i>	17:35681567-35704621	0,46
6	<i>H2-K2</i>	17:33974659-33978791	0,35
7	<i>H2-T5</i>	17:36164443-36168537	1,85
8	<i>H2-Aa</i>	17:34282744-34287827	0,024
9	<i>H2-Ab1</i>	17:34263209-34269418	0,266
10	<i>H2-DMa</i>	17:34135182-34139101	0,4
11	<i>H2-Ea</i>	17: 34341957-34347547	308,52
12	<i>H2-K1</i>	17:33996012-34000333	0,466
13	<i>H2-Ob</i>	17:34238905-34245908	0,176
14	<i>H2-Q5</i>	17:35394099-35395630	5,7
15	<i>H2-T23</i>	17:36029977-36032701	0,7
16	<i>Vps52</i>	17:33955882-33966488	0,19
17	<i>Myo1f</i>	17:33555707-33607764	0,055
18	<i>Ndufa7</i>	17:33824614-33838313	0,55
19	<i>Neu1</i>	17:34931253-34937297	0,5
20	<i>Pbx2</i>	17:34592471-34597341	1,7
21	<i>Psmb9</i>	17:34182099-34187330	0,144
22	<i>Rab11b</i>	17:33742484-33760486	2,6
23	<i>Ring1</i>	17:34020792-34024680	0,014
24	<i>Rn18s</i>	17:39846354-39848202	0,83
25	<i>Slc44a4</i>	17:34914466-34930436	0,2
26	<i>Tapbp</i>	17:33919478-33929290	0,47
27	<i>Vars</i>	17:35000907-35016329	0,5
28	<i>Wdr46</i>	17:33940723-33949695	0,03
29	<i>Zbtb22</i>	17:33916176-33919325	0,411

ный результат сразу поставил вопрос, связаны ли обнаруженные различия в экспрессии генов именно 17-й хромосомы с реальными биологическими различиями в работе разных аллелей или обусловлены артефактами, вызванными полиморфизмом ДНК в исследуемой области. Поскольку зонды в системе Illumina основаны на праймерах, комплементарных к 3'-UTR аллелей генов именно мышей линии В6, отличия даже в один нуклеотид у аллелей, происходящих от линии І/St, могли привести к изменению сигнала. Для проверки возможного влияния генетического полиморфизма на результаты геномного профилирования методами гибридизации на ДНК-микрочипах были выбраны гены *Wdr46* и *Ring1*. По данным Illumina, именно по экспрессии этих генов мыши двух линий отличаются особен-

но сильно: экспрессия была на 2-3 порядка (!) ниже у мышей линии В6.І-9.5.7 по сравнению с В6. Такие различия давали основания предположить, что у мышей линии В6.І-9.5.7 с этих генов вообще не считывается мРНК. Для проверки данного предположения исследовали экспрессию этих генов методом ПЦР в реальном времени, для чего были синтезированы праймеры на кодирующие области генов.

Полученные этим точным методом результаты не выявили никакой разницы по экспрессии в легочной ткани генов *Wdr46* и *Ring1* у мышей линий В6.І-9.5.7 и В6. Этот факт свидетельствует о том, что полиморфизм в некодирующих областях генов чрезвычайно сильно влияет на результаты оценки экспрессии методами ДНК-чипов. Отсюда следует, что исследовать генетическое разнообразие в попу-

ляциях, проводить анализ межлинейных различий у животных или сегрегационный генетический анализ этим методом вообще не следует: количество ошибок, вызванных естественным полиморфизмом геномов, не позволит получить достоверные данные. С другой стороны, у нас в руках были животные, генетически идентичные по всему геному, кроме небольшого сегмента, и при этом с большими различиями по параметрам течения туберкулезной инфекции. Понятно, что праймеры Illumina одинаково комплементарны к 3'-UTR всех генов мышей двух линий, за исключением перечисленных в табл. 1, что дает прекрасную возможность исследовать влияние на экспрессию этих генов самой инфекции. На втором этапе работы проанализировали возможные различия в экспрессии генов по сигнальным путям, активированным после заражения у мышей линий B6.I-9.5.7 и B6. В этом случае были найдены достоверные различия в экспрессии более чем 5 000 генов. Схематично распределение этих генов показано на рис.

У мышей резистентной линии B6 число генов, изменивших экспрессию на ранней фазе инфекции, значительно выше, чем у мышей чувствительной линии B6.I-9.5.7. Можно предположить, что резистентность основана на вовлечении во взаимодействие с возбудителем большего количества метаболических путей и их регуляторов. Более высокая чувствительность мышей линии B6.I-9.5.7 может быть связана с неоптимальным функционированием гена *H2-A β* [4], не позволяющего задействовать больше зависимых от адаптивного иммуни-

тета защитных механизмов. Для получения более детальной картины было интересно распределить гены с измененной экспрессией на функциональные группы. Для этого использовали программу DAVID, которая выявила несколько функциональных групп (табл. 2).

Результаты показывают, что у мышей двух линий отличается в основном экспрессия генов, ответственных за иммунный ответ, регуляцию клеточного цикла и работу лизосом. Также обращает на себя внимание большое количество генов с разной экспрессией, участвующих в регуляции апоптоза. Самый высокий показатель *p* (наиболее достоверные различия) относится к кластеру генов, задействованных в иммунном ответе.

Заключение

Результаты косвенно подтверждают, что «включение» генов иммунной системы у мышей линии B6 после заражения проходит более активно, чем у мышей линии B6.I-9.5.7, обеспечивая более высокий уровень защиты. Не менее важную роль в патогенезе инфекции и защите хозяина играют метаболические пути, регулирующие липидный обмен, апоптоз и транспорт катионов металлов. Эти процессы напрямую связаны, соответственно, с типом развития инфекции (острый, хронический, латентный), бактериостатической функцией макрофагов (эффективной при апоптозе и неэффективной при некрозе) и выживанию микобактерий внутри фагосом.

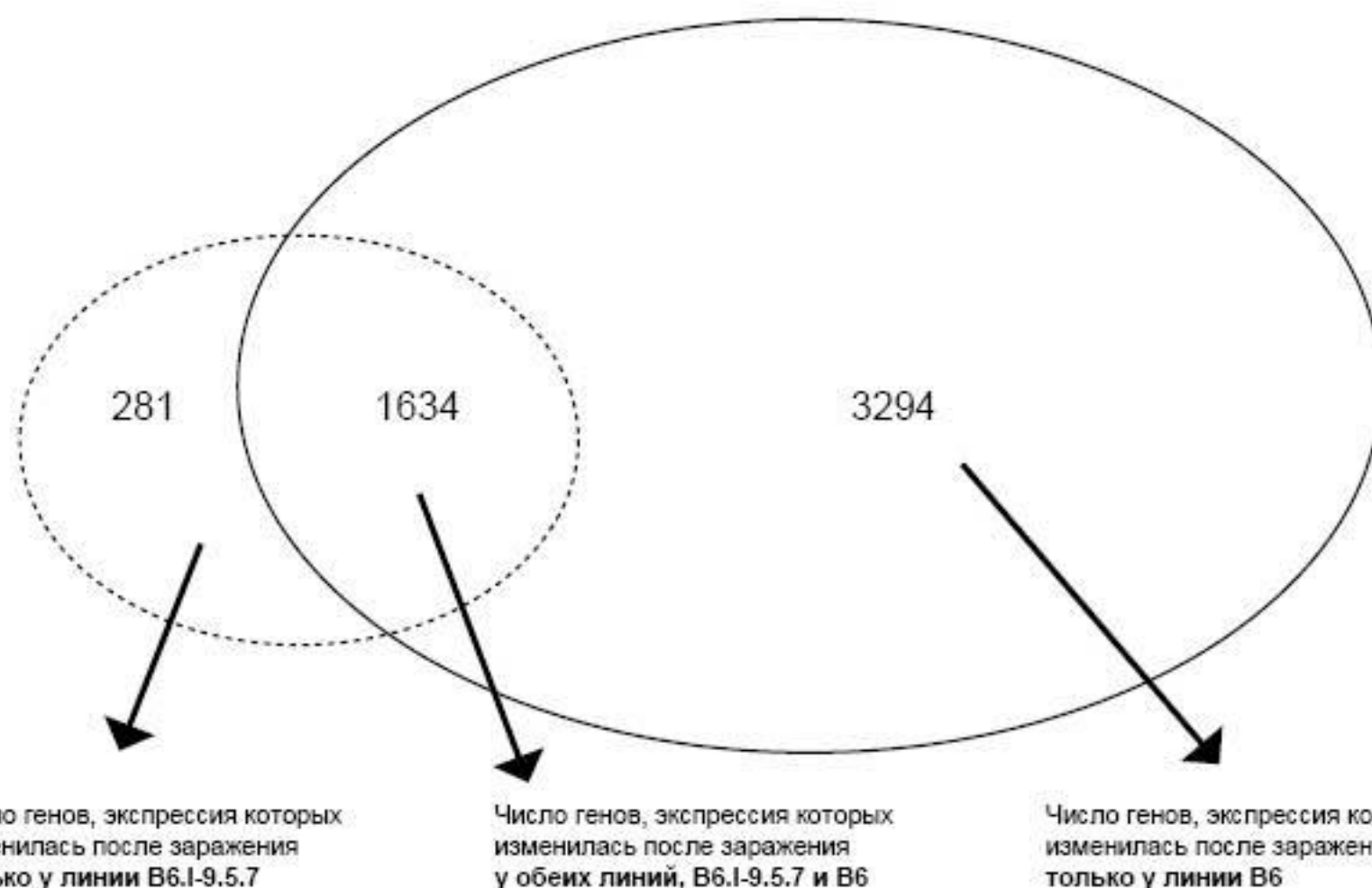


Рис. Количественная оценка генов, достоверно изменивших экспрессию в легочной ткани после заражения ($p < 0,001$)

Кластеризация генов по метаболическим путям с помощью программы DAVID*

Название функционального кластера	Количество генов	Гены, объединенные в данный функциональный кластер	p-Value
Иммунный ответ	24	Cd180 Ccl5 Ccr5 Cxcl13 C1qc C1qa C1qb C3 Cfp Ctl4 LOC641240 Inpp5d Lst1 Lat2 Ly86 Lcp1 C1s LOC100046930 Cx3cr1 Gbp1 Slc11a1 Ticam2 Tnfrsf4 Lme1	1.1E-8
Клеточный цикл	24	E2f2 Mad2l1 Gas2l3 Prc1 Ppp1ca Ccnb1 Ccnb1 Plk1 Nusap1 H2afx Ikzf1 Anln Mki67 Aurka Aurkb Birc5 Bub1b Cdc20 Cdca2 Cdca8 Ccnb1 Cdkn3 Mcm6 Nde1	1.2E-6
Врожденный иммунитет	19	Cd180 Ccl5 Ccr5 Cxcl13 Ctl4 C1qc C1qa C1qb C3 Cfp Hif1a Ly86 Pld1 C1s LOC100046930 Slc11a1 Ticam2 Tnfrsf4 Tnfrsf4	7.8E-6
Лизосома	12	Gm2a Naga 5430435G22Rik Acp2 Ctsz Gusb Hpse Lgmn Man2b1 Ppt1 Pla2g15 Slc11a1	2.2E-5
Активация лейкоцитов	4	Lat2 Lcp1 Cx3cr1 Slc11a1	6.1E-3
Цитоскелет	38	Fgd2 Gtse1 H2afx Ikzf1 Lasp1 Rassf5 Sh3kbp1 Was Apbb1ip Anln Mki67 Aurka Aurkb Birc5 Bloc1s2 Bub1b Cdca8 Cenpa Cenpl Ctl4 Hist1h2ai, Hist1h2ag, Hist1h2an, Hist1h2ao, Hist1h2ad, Hist1h2ah Hist1h2af Hist1h2ak Kif22 Kif23 Lcp1 Nde1 Nusap1 Hmgb2 Ccnb1 Pstpip	8.9E-3
Т-клеточная дифференциация	8	Cd3e Cd3g Ikzf1 Sox4 Rasgrp1 Ctl4 Ptpn22 Zap70	1.3E-2
Хемокиновый сигнальный путь	10	Rac2 Was Arrb2 Ccl5 Ccr5 Cxcl13 Cxcl16 Gng10 Plcb2 Cx3cr1	2.2E-3
Апоптоз	12	E2f2 Htatip2 Rassf5 Sh3kbp1 Birc5 Bub1b Dnase1l3 Inpp5d Lst1 Mfsd10 Ppt1 Tnfrsf18	2.5E-2
Липидный обмен	6	GM2 ganglioside activator protein acyl-Coenzyme A oxidase 3, pristanoyl palmitoyl-protein thioesterase 1 phospholipase C, beta 2 phospholipase D family, member 4 phospholipase D1	2.3E-2
Лимфоцитарный иммунный ответ	7	CD3 antigen, epsilon polypeptide IKAROS family zinc finger 1 inositol polyphosphate-5-phosphatase D leukocyte specific transcript 1 lymphocyte-activation gene 3 tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4 zeta-chain (TCR) associated protein kinase	8.0E-3
Внутриклеточный транспорт	5	Lst1 Lcp1 Panx1 Slc26a4 Tnfrsf4	2.3E-2
ГТРАЗНЫЙ сигнальный путь (RAS)	13	Iqgap2 Rasgrp1 Rac2 5430435G22Rik Dok1 Dok2 Dok3 Rgs1 Psd4 Was Tbc1d13 Gmip Fgd2	9.3E-2
Цитокиновая продукция	7	Cd3e Inpp5d Lag3 Panx1 Slc11a1 Ticam2 Tnfrsf4	6.8E-3

Примечание: * – в данной системе анализа значения p достоверны при $p = 2E-1$ и меньше.

Выявленный большой набор генов, по-разному меняющих экспрессию у резистентных и чувствительных животных на ранних фазах туберкулезной инфекции, может быть использован в качестве своеобразного вектора для последующего детального анализа механизмов патогенеза и контроля популяции возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коротецкая М. В., Авербах М. М., Апт А. С., Логунова Н. Н. Лocus комплекса H2, участвующий в контроле туберкулезной инфекции, локализуемый в области генов класса II // *Туб.* – 2013. – № 10. – С. 51-56.
2. Huang da W., Sherman B. T., Lempicki R. A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources // *Nat. Protoc.* – 2009 – Vol. 4. – P. 44-57.
3. Lavebratt C., Apt A. S., Nikonenko B. V. et al. Severity of tuberculosis in mice is linked to distal chromosome 3 and proximal chromosome 9 // *J. Inf. Dis.* – 1999. – Vol. 180 – P. 150-155.
4. Logunova N. N., Korotetskaya M. V., Polshakov V. I. et al. The QTL within the H2 complex involved in the control of tuberculosis infection in mice is the classical Class II H2-Ab1 gene // *PLoS Genetics*. – 2015, submitted.
5. Pan H., Yan B. S., Rojas M. et al. *Ipr1* gene mediates innate immunity to tuberculosis / *Nature*. – 2005. – Vol. 434. – P. 767-772.
6. Radaeva T. V., Kondratieva E. V., Sosunov V. V. et al. A human-like TB in genetically susceptible mice followed by the true dormancy in a Cornell-like model // *Tuberculosis (Edinb.)* – 2008. – Vol. 88. – P. 576-585.
7. Sanchez E., Radaeva T. V., Nikonenko B. V. et al. Multigenic control of disease severity after *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // *Infect. Immun.* – 2003. – Vol. 71. – P. 126-131.
8. Schurr E., Kramnik I. Genetic control of hosts Susceptibility to tuberculosis. In: *Handbook of tuberculosis Immunology and cell biology* / Eds. Kaufmann S. H. E., Britton W. J. Weinheim: WILEY-VCH Verlag. – 2008. – P. 295-336.
9. Yan B. S., Kirby A., Shebzukhov Y. V. et al. Genetic architecture of tuberculosis resistance in a mouse model of infection // *Genes Immun.* – 2006. – Vol. 7. – P. 201-210.

REFERENCES

1. Korotetskaya M.V., Averbakh M.M., Apt A.S., Logunova N.N. Locus of *H2* complex involved into tuberculous infection control, localized in the part of class II genes. *Tub.*, 2013, no. 10, pp. 51-56. (In Russ.)
2. Huang da W., Sherman B.T., Lempicki R.A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat. Protoc.*, 2009, vol. 4, pp. 44-57.
3. Lavebratt C., Apt A.S., Nikonenko B.V. et al. Severity of tuberculosis in mice is linked to distal chromosome 3 and proximal chromosome 9. *J. Inf. Dis.*, 1999, vol. 180, pp. 150-155.
4. Logunova N.N., Korotetskaya M.V., Polshakov V.I. et al. The QTL within the *H2* complex involved in the control of tuberculosis infection in mice is the classical Class II *H2-Ab1* gene. *PLoS Genetics*, 2015, submitted.
5. Pan H., Yan B.S., Rojas M. et al. *Ipr1* gene mediates innate immunity to tuberculosis / *Nature*. 2005, vol. 434, pp. 767-772.
6. Radaeva T.V., Kondratieva E.V., Sosunov V.V. et al. A human-like TB in genetically susceptible mice followed by the true dormancy in a Cornell-like model. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2008, vol. 88, pp. 576-585.
7. Sanchez F., Radaeva T.V., Nikonenko B.V. et al. Multigenic control of disease severity after *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *Infect. Immun.*, 2003, vol. 71, pp. 126-131.
8. Schurr E., Kramnik I. Genetic control of hosts Susceptibility to tuberculosis. In: *Handbook of tuberculosis: Immunology and cell biology*. Eds. Kaufmann S.H.E., Britton W.J. Weinheim: WILEY-VCH Verlag. 2008, pp. 295-336.
9. Yan B.S., Kirby A., Shebzukhov Y.V. et al. Genetic architecture of tuberculosis resistance in a mouse model of infection. *Genes Immun.*, 2006, vol. 7, pp. 201-210.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Логунова Надежда Николаевна
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
лаборатории иммуногенетики,
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
E-mail: nadezda2004@yahoo.com

Поступила 24.06.2015