

С.В.Беляева¹, А.Л.Бурмистрова¹, Д.С.Сташкевич¹, Т.А.Суслова², И.П.Ананьева³

¹Челябинский государственный университет;

²Челябинская областная станция переливания крови;

³Противотуберкулезный диспансер № 3, Челябинск, Россия

Полиморфизмы гена TNF α (-308 и -238) у больных туберкулезом легких представителей русской популяции Челябинской области

Для определения взаимосвязи между SNPs гена TNF и предрасположенностью к туберкулезу впервые было проведено генотипирование частоты встречаемости SNPs -308 G/A TNF α и -238 G/A у больных туберкулезом легких представителей русской популяции Челябинской области. Установлено, что развитие возникшей инфекции *M. tuberculosis* в значительной степени обусловливается наследуемыми факторами предрасположенности к туберкулезу. Показано, что аллель TNF-238*A, генотип TNF-238*G/A и гаплотип -308G/-238A являются факторами предрасположенности к туберкулезу легких в русской популяции Челябинской области.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, иммунная система, микобактерии, гранулемы, инфекционные локусы, ген TNF α , аллелей, генотипов и гаплотипов.

Туберкулез является одной из наиболее социально значимых инфекций. Рассматривая проблему туберкулеза на молекулярном и клеточном уровнях, вероятно, нельзя четко разграничить значение биологических свойств *M. tuberculosis* и иммунной системы макроорганизма. Исследование генетических основ подверженности туберкулезу — одна из наиболее активно разрабатываемых в настоящее время проблем. На данный момент выявлен ряд генетических маркеров повышенной чувствительности к туберкулезной инфекции — дефекты генов системы воспаления: рецептора IFN γ , генов IL12, TNF α , IL10, IL1, генов иммунного ответа: HLA, TLR, а также системы метаболизма: VDR, NRAMP [1].

TNF α — основной цитокин в противотуберкулезном иммунитете, так как в синергизме с IFN γ участвует в формировании и поддержании гранулемы. Низкая продукция TNF α недостаточна для активизации макрофагов до того уровня, когда они способны убивать микобактерии и/или формировать гранулемы, отграничивающие инфекционные локусы [2]. Повышенная продукция TNF α усиливает прогрессирование туберкулеза через локальные повреждения тканей и повышает вирулентность самих микобактерий. Установлено, что повышенное, в сравнении с нормой, количество TNF α усиливает рост *M. tuberculosis* в альвеолярных макрофагах больных. По мнению тех же авторов, микобактерии «преднамеренно» усиливают продукцию TNF α инфицированными макрофагами для «привлечения» к очагу инфекции неинфицированных макрофагов, затем индуцируют апоптоз инфицированных макрофагов и распространяются по неинфицированным макрофагам [3]. Избыток TNF α приводит к альтерации ткани. То, какую роль играет TNF α при туберкулезе (протективную или деструктивную), зависит, по-видимому, от его количественного содержания в тканях: слишком высокая продукция вызывает выраженные воспалительные изменения в легких, а недостаток TNF α снижает иммунный надзор организма, что сопровождается глубокой дисрегуляцией иммунного ответа, нарушением процесса гранулемообразования, неспособностью контролировать рост *M. tuberculosis*, вследствие чего могут развиваться тяжелые, остро прогрессирующие формы туберкулеза легких [4].

Ген TNF α расположен на 6 хромосоме в локусе, внутри кластера генов III класса HLA между HLA B и HLA DR генами в позиции 6p23-q12 и находится в неравновесном сцеплении с генами HLAIII класса. Ген TNF α является одним из самых полиморфных генов цитокинов. Его промоторно-энхансерная область содержит от 9 до 13 полиморфных сайтов типа SNPs. Однако наиболее значимые для человека — это замены гуанина на аденин в положениях -308 и -238. Позиции -308 и -238 приходятся на промотор, что сказывается на возможности транскрипционных факторов связываться с этой частью гена и, таким образом, влиять на скорость транскрипции [5]. Данные нуклеотидные замены — явление достаточно распространенное, к примеру, среди европейцев около 27–33 % в своем генотипе содержат полиморфный (редкий) аллель TNF α -308*A и около 7–10 % — редкий аллель TNF α -238*A. Аллель TNF α -308*A является более сильным активатором транскрипции с 6–7-кратным повышением индуцируемого уровня транскрипции гена TNF α [6]. Наряду с этим для

другого полиморфного варианта гена TNF α -238, аллель А ассоциирован с понижением продукции TNF α [5].

Исследования, посвященные связи генотипа TNF α с инфекционным процессом, вызванным микобактериями, дали противоречивые результаты. Полиморфный аллель TNF α -308*А является фактором риска при туберкулезе у башкир [7] и среди азиатов [8]. В исследованиях Correa P. et al. обнаружена ассоциация с заболеванием туберкулезом низкопродуктивных аллелей TNF α -308*G и TNF α -238*А и доказана протективная роль гаплотипа TNF α -308*А/ -238*G в развитии данного заболевания в Колумбии [9]. TNF α -308*А полиморфизм отмечен как протективный против туберкулеза в Сицилии [10], но не ассоциирован с заболеванием в исследованиях в Турции [11] и Камбодже [12]. По данным мета-анализа, проведенного Z.Zhang et al., не обнаружена ассоциация TNF α -238*G/А с туберкулезом [13].

В исследованиях Selvaraj обнаружено, что варианты -238*А и -308*А сами по себе не только не играют никакой роли в развитии туберкулеза, но даже оказывают протективное действие в сочетании с вариантом гена HLA В*17[14]. Однако автор отмечает, что сочетание соответствующих гаплотипов защищает человека от развития легочного туберкулеза только на первых этапах заболевания. На стадии иммунного ответа наличие подобного гаплотипа у пациентов способствует ухудшению состояния и возникновению рецидивов.

До сих пор остается дискуссионным вопрос, находится ли феномен ассоциации с заболеваниями под прямым влиянием SNPs различных генов или связан с включением в этот процесс «функционально молчащих» генов при условии неравновесного сцепления с аллелями генов HLA системы. Ген TNF α расположен на 6 хромосоме в локусе, внутри кластера генов III класса MHC, между HLA В и HLA DRB1 генами. Известно существование неравновесного сцепления между редким аллелем — 308*А TNF α и DRB1*03 [14]. Небольшое число исследований посвящено комплексному изучению возможного сцепления между генами HLA I, II и III классов. Все они указывают на то, что ассоциации вариантов иммунорегуляторных генов с заболеваниями отражают их сцепление с генами HLA. Установлено достоверное неравновесное сцепление между геном HLA DRB1 и полиморфизмом TNF α -308G-А, что свидетельствует о необходимости анализа параметров неравновесного сцепления между TNF α и локусами HLA II, лежащего в основе оценки генетического вклада аллелей и гаплотипов гена TNF α в развитие аутоиммунных, инфекционных и мультифакториальных заболеваний [15].

Цель работы — оценить распределение частот встречаемости аллелей, генотипов и гаплотипов SNPs гена TNF α -308 G/А и -238 G/А у больных туберкулезом легких русских Челябинской области.

Материалы и методы

Исследуемую группу составили 86 больных туберкулезом легких русской национальности (29 женщин и 57 мужчин), находящихся на стационарном лечении в ГУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 3» г. Челябинска. Согласно российской клинической классификации, выделены следующие группы больных: больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом — 11, с инфильтративным — 53, очаговым — 13, цирротическим — 1, туберкулемой — 3, экссудативным плевритом — 2, с диссеминированным туберкулезом — 3 (Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 № 109). Бактериовыделение зафиксировано у 73 % больных. Группу сравнения составили 85 практически здоровых лиц русской популяции (36 женщин и 49 мужчин). Группы имели одинаковый социоэкономический статус.

Типирование SNPs в гене TNF α проводилось методом ПДРФ с эндонуклеазой рестрикции NcoI (-308G-А) и BamHI(-238G-А)[16]. Последовательности праймеров для определения SNPs в генах -308 G/ATNF α и -238 G/ATNF α синтезированы в ООО «Синтол». Реакционная смесь «GenePak™ Core» для постановки ПЦР-реакции синтезировалась в ООО «Лаборатория ИзоГен», г. Москва. ПЦР-амплификация проводилась на приборе «Терцик» (производитель НПФ «ДНК-Технология»). Детекция результатов — электрофорез в 8 %-ном акриламидном геле, гель-документирование.

Для статистической обработки использовались стандартные генетические методы: расчет непараметрического критерия χ^2 , с поправкой Йетса для двух групп сравнения. При абсолютных значениях меньше 5 использовали точный двухсторонний критерий Фишера. Расчет непараметрического критерия χ^2 для 2 степеней свободы. Расчет отношения шансов (OR) с 95 %-ным доверительным интервалом. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми при $p > 0,10$; для промежуточных значений p ($0,05 \leq p \leq 0,10$) обсуждали тенденцию к различиям. Расчет частот гаплотипов проводился методом максимального правдоподобия с помощью компьютерной программы Arlequin 3.1 (<http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3/>).

Результаты

Результаты типирования SNPs в гене TNF α представлены в таблице.

Т а б л и ц а

Распределение аллелей и генотипов SNPs в генах -238TNF α и -308TNF α у больных туберкулезом легких и здоровых лиц русской популяции

| | Частота у больных туберкулезом, % | Частота у здорового контроля, % | χ^2 | p-Value, χ^2 | OR | CI | |
|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------|-------------------|-------|-------|--------|
| Аллели | | | | | | | |
| TNF-238*G | 90,70 | 96,47 | 4,73 | 0,029 | 0,357 | 0,137 | 0,935 |
| TNF-238*A | 9,30 | 3,53 | 3,81 | 0,050 | 2,803 | 1,070 | 7,326 |
| TNF-308*G | 81,98 | 87,06 | 1,69 | 0,194 | 0,676 | 0,374 | 1,223 |
| TNF-308*A | 18,02 | 12,94 | 1,69 | 0,194 | 1,479 | 0,818 | 2,672 |
| Генотипы | | | | | | | |
| TNF-238*G/G | 81,40 | 92,94 | 5,08 | 0,024 | 0,332 | 0,124 | 0,896 |
| TNF-238*G/A | 18,60 | 7,06 | 4,11 | 0,043 | 3,010 | 1,116 | 8,089 |
| TNF-308*G/G | 65,12 | 75,29 | 2,12 | 0,146 | 0,613 | 0,316 | 1,188 |
| TNF-308*A/A | 1,20 | 1,18 | 0,00 | 0,993 | 0,988 | 0,061 | 15,994 |
| TNF-308*G/A | 34,94 | 23,53 | 2,17 | 0,141 | 1,654 | 0,845 | 3,231 |

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма гена TNF α в положении -308 достоверные различия не были обнаружены. На уровне тенденции у больных туберкулезом легких повышена частота аллеля А и генотипа G/A. Также на уровне тенденции снижена частота аллеля G у больных по сравнению со здоровым контролем, что привело к снижению частоты генотипа G/G. Для TNF α -308 в ряде работ отмечены накопление «высокопродуктивного» аллеля TNF α -308*A в европеоидных популяциях и низкая частота в монголоидных популяциях. Данный полиморфизм лежит в регионе HLAIII и находится в неравновесном сцеплении с каким-то другим функциональным полиморфизмом, который непосредственно оказывает влияние на продукцию TNF α , либо в пределах гена TNF α , либо иного гена в пределах HLA.

Несмотря на то, что по результатам нашего исследования данный полиморфизм гена TNF α не влияет на предрасположенность к развитию клинической формы туберкулеза, он находится в неравновесном сцеплении с генами HLADRB1. Ранее нами выявлены достоверные отличия в распределении гаплотипа DRB1*03 — TNF α -308*A: у больных туберкулезом данный гаплотип встречается достоверно чаще по сравнению с контролем [17]. Наличие в генотипе пациента гаплотипа DRB1*03 — TNF α -308*A позволяет прогнозировать высокий риск развития туберкулеза легких. Большинство больных с геном DRB1*03 в фенотипе имели ассоциацию с аллелем TNF α -308*A, который связан с повышенной продукцией фактора некроза опухолей, а значит, с более тяжелым течением заболевания [5]. Частота данного гаплотипа повышена у больных с фиброзно-кавернозной формой туберкулеза.

Ранее [8] нами установлено также неравновесное сцепление низкопродуцирующего аллеля TNF α -308*G с геном DRB1*16, который является геном предрасположенности к туберкулезу [18]. У больных туберкулезом по сравнению со здоровым контролем достоверно повышена частота встречаемости гаплотипа DRB1*16-TNF α -308*G. Таким образом, у больных туберкулезом аллель DRB1*16 ассоциирован с низкопродуцирующим аллелем TNF-308*G. Известно, что низкая продукция TNF α на начальных этапах заболевания ведет к сниженной активации макрофагов и способствует распространению инфекционного процесса вместо ограничения и образования гранулемы.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма гена TNF α в положении -238 выявил достоверное повышение частоты гетерозиготного генотипа G/A (18,60 % и 7,06 %, $\chi^2 = 4,11$, $p = 0,043$) и аллеля А (9,30 % и 3,53 %, $\chi^2 = 3,81$, $p = 0,050$) у больных по сравнению с контролем. По некоторым источникам аллель TNF α -238*A связан с пониженной продукцией цитокина [4]. Кроме того, обнаружено достоверное понижение гомозиготного генотипа G/G (81,40 % и 92,94 %, $\chi^2 = 5,08$, $p = 0,024$) и аллеля G (90,70 % и 96,47 %, $\chi^2 = 4,73$, $p = 0,029$) у больных по сравнению с контролем.

У женщин, больных туберкулезом выше частота встречаемости низкопродуцирующего аллеля TNF α -238*A (10,34 % и 1,39 %, $\chi^2 = 5,06$, p критерий Фишера = 0,044, OR = 8,192 и 95 % CI

1,009 \pm 69,679) и гетерозиготного генотипа G/A (20,7 % и 2,8 %, $\chi^2 = 5,36$, p критерий Фишера = 0,0388, OR = 9,130 и 95 % CI 1,031 \pm 80,357), чем у здоровых. У мужчин различий в распределении TNF α не обнаружено.

На следующем этапе мы рассмотрели гаплотипы TNF α -380G/A / -238G/A.

Сравнительный анализ распределения частот гаплотипов гена TNF α -308/ -238 показал, что у больных туберкулезом по сравнению со здоровым контролем достоверно повышена частота встречаемости гаплотипа -308*G/ -238*A (0,093 и 0,027 соответственно, $\chi^2 = 4,73$, $p = 0,030$, OR = 2,80), отвечающего за низкую продукцию TNF α . Наши данные согласуются с данными литературы в том, что содержание TNF α у больных туберкулезом легких имеет тенденцию к снижению [19].

Низкая продукция TNF альфа у носителей аллеля TNF α -238*A, генотипа TNF α -238*G/A и гаплотипа TNF α -308*G/ -238*A, вероятно, ведет к нарушению иммунного ответа: не происходит кислородного взрыва, снижается активация макрофагов и не наблюдается образования гранулемы. Все это способствует распространению инфекции и прогрессированию туберкулезного процесса. Таким образом, данные полиморфизмы гена TNF α являются предрасполагающими к развитию клинических форм туберкулеза легких.

У больных туберкулезом легких достоверно снижена частота гомозиготного гаплотипа TNF α -308*G/-238*G (0,727 и 0,843, $\chi^2 = 5,88$, $p = 0,015$, OR = 0,52). Гаплотип TNF α -308*A/-238*A обнаружен не был, что соответствует литературным данным [20].

Таким образом, в нашей работе показаны особенности распределения частот SNPs TNF α у больных туберкулезом легких русской популяции. Установлена ассоциация туберкулеза с генотипами, содержащими низкопродуктивные аллели и гаплотипы TNF α . Можно предположить, что для больных с клиническими формами туберкулеза легких представителей русской популяции Челябинской области характерна тенденция к снижению продукции TNF α , что препятствует процессу ограничения очага воспаления и способствует распространению инфекционного процесса и развитию некрозов.

Вариабельность результатов иммуногенетических исследований может быть связана как с генетической гетерогенностью исследованных популяций, так и с патофизиологическими особенностями в патогенезе туберкулеза легких у представителей разных этнических групп. По всей видимости, в процессе расо- и этногенеза частоты аллелей и генотипов приобрели свою специфику у разных народов, и это, в свою очередь, могло внести определенный вклад в наследственную компоненту дифференциальной подверженности туберкулезу в разных популяциях. Кроме того, важной проблемой низкой результативности картирования генов предрасположенности к туберкулезу является уникальность индивидуальных сочетаний аллелей генов предрасположенности, формирующих риск заболевания различных популяций, недостаточный объем исследуемых выборок, что не позволяет оценить комплексный характер взаимодействия генов и их конкретную роль в детерминации полигенной предрасположенности к туберкулезу. Несмотря на очевидную практическую значимость, перечисленные выше вопросы недостаточно освещены в литературе. Крайне актуальной является комплексная оценка вовлеченности различных полиморфных вариантов генов-кандидатов в формирование туберкулеза в различных популяциях мира.

Вывод

Для пациентов с клиническими формами туберкулеза легких европеоидов Челябинской области характерно следующее распределение частот SNPs гена TNF α : повышена частота встречаемости аллеля TNF α -238*A, генотипа TNF α -238*G/A и гаплотипа TNF α -308*G/-238*A.

Список литературы

- 1 Walzl G., Ronacher K., Hanekom W. Immunological biomarkers of tuberculosis // *Natura Rev. Immunology*. — 2011. — Vol. 11, No. 5. — P. 343–354.
- 2 Engele M., Stossel E., Castiglione K. et al. Induction of TNF in human alveolar macrophages as a potential evasion mechanism of virulent *Mycobacterium tuberculosis* // *The Journal of Immunology*. — 2002. — Vol. 168. — P. 1328–1337.
- 3 Сунотницкий М.В. Эволюционная патология. К вопросу о месте ВИЧ-инфекции и ВИЧ/СПИД-пандемии среди других инфекционных, эпидемических и пандемических процессов. — М., 2009. — 400 с.
- 4 Никулина Е.Л., Наследникова И.О., Сухаленцева Н.А. и др. Функциональный полиморфизм генов IL10 и TNF α при туберкулезе легких // *Науки о человеке: Сб. ст. по материалам XII Рос. конгресса молодых ученых с междунар. участием / Под ред. Л.М.Огородовой, Л.В.Капилевича*. — Томск, 2011. — С. 104.

- 5 Рыдловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNF α и патология // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 4–10.
- 6 Wilson A.G., Symons J.A., Grall F. et al. Effect of a polymorphisms in the human tumor necrosis factor α on transcriptional activation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 3195–3199.
- 7 Бикмаева А.Р., Сибиряк С.В., Хуснутдинова Е.К. и др. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей альфа у больных инфильтративным туберкулезом легких в Башкирии // Молекулярная биология. — 2002. — Т. 36, № 5. — С. 784–787.
- 8 Wang Q., Zhan P., Qiu L.X. et al. TNF-308 gene polymorphism and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis involving 18 studies // Molecular Biology Reports. — 2012. — Vol. 39, No. 4. — P. 3393–4000.
- 9 Correa P., Gomez L., Cadena J. et al. Autoimmunity and tuberculosis. Opposite association with TNF polymorphism // The Journal of Rheumatology. — 2005. — Vol. 32. — P. 219–224.
- 10 Scola L., Crivello A., Marino V. et al. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis: implication for ageing and life span expectancy // Mechanisms of Ageing and Development. — 2003. — Vol. 124, No. 4. — P. 569–572.
- 11 Oral H.B., Budak F., Uzaslan E.K. et al. Interleukin-10 (IL-10) gene polymorphism as a potential host susceptibility factor in tuberculosis // Cytokine. — 2006. — Vol. 35. — P. 143–147.
- 12 Delgado J.C., Baena A., Thim S. et al. Ethnic-specific genetic associations with pulmonary tuberculosis // The Journal of Infectious Diseases. — 2002. — Vol. 186. — P. 1463–1468.
- 13 Zhang Z., Zhu H., Pu X. et al. Association between tumor necrosis factor alpha-238G/a polymorphism and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis study // BMC Infectious Diseases. — 2012. — Vol. 12. — P. 328.
- 14 Selvaraj P., Sriram U., Mathan Kurian S. et al. Tumour necrosis factor alpha (-238 and -308) and beta gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis: haplotype analysis with HLA-A, B and DR genes // Tuberculosis (Edinb). — 2001. — Vol. 815, No. 6. — P. 335–341.
- 15 Коненков В.И. и др. Полиморфизм гена TNFA и неравновесное сцепление TNF α и HLA-генов II класса (DRB1, DQA1 и DQB1) в популяции сибирских европеоидов // Иммунология. — 2008. — Т. 29, № 1. — С. 6–10.
- 16 Сташкевич Д.С., Бурмистрова А.Л., Хромова Е.Б. и др. Анализ двухлокусных гаплотипов HLA DRB1-TNF α у больных ревматоидным артритом русской популяции // Российский аллергологический журнал. — 2010. — № 14, Вып. 1. — С. 31–32.
- 17 Тимофеева С.В., Сташкевич Д.С., Сулова Т.А. и др. Распределение двухлокусных гаплотипов HLA-DRB1-TNF α (-308) у больных туберкулезом легких // Вестн. Уральской мед. академ. науки. — 2012. — Т. 4, № 41. — С. 247, 248.
- 18 Тимофеева С.В., Бурмистрова А.Л., Сулова Т.А. и др. Полиморфизм HLAII у больных туберкулезом легких русской популяции Челябинской области // Вестн. Уральской мед. академ. науки. — М., 2011. — Т. 2. — С. 117–118.
- 19 Lio D.A., Candore G., Colombo A. et al. Genetically Determined High Setting of TNF-a Influences Immunologic Parameters of HLA-B8, DR3 Positive Subjects: Implications for Autoimmunity // Human Immunology. — 2001. — Vol. 62. — P. 705–713.
- 20 Kettaneh A., Seng L., Tiev K.P. et al. Human leukocyte antigens and susceptibility to tuberculosis: a meta-analysis of case-control studies // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. — 2006. — Vol. 10, No. 7. — P. 717–725.

С.В.Беляева, А.Л.Бурмистрова, Д.С.Сташкевич, Т.А.Сулова, И.П.Ананьева

Челябі облысындағы орыс популяциясының өкілдеріндегі өкпе туберкулезі аурулардың TNF α (-308 и -238) генінің полиморфизмдер тұқымы

Челябі облысындағы орыс популяциясының өкілдеріндегі өкпе туберкулезі ауруларында SNPs гені TNF және туберкулезге бейімділігін анықтау үшін SNPs -308 G/A TNF α и -238 G/A кездесу жиілігі зерттелді. Пайда болған M.Tuberculosis жұқпасының дамуына көбінесе себепші болған туберкулезге бейімділік тұқым қуалау факторы екені анықталды. Аллель TNF-238*A, генотип TNF-238*G/A және гаплотип -308G/-238A Челябинск облысындағы орыс популяциясының өкпе туберкулезіне бейімді факторлары екені дәлелденді.

S.V.Belyayeva, A.L.Burmistrova, D.S.Stashkevich, T.A.Suslova, I.P.Anan'yeva

Polymorphisms of the gene of TNF α (-308 and -238) at patients with lung tuberculosis of representatives of the Russian population of Chelyabinsk region

For the first time the analysis of the SNPs -308 G/A TNF α and -238 G/A in Russian patients with tuberculosis of lungs living in Chelyabinsk region has been carried out to determine gene predisposition to tuberculosis of lungs. It was estimated that the progression of the M. tuberculosis infection is mainly due to genetic factors of predisposition. It is shown, that TNF-238*A allele, TNF-238*G/A genotype and -308G/-238A haplotype are the predisposition factors for tuberculosis in Russians.

References

- 1 Walzl G., Ronacher K., Hanekom W. *Natura Rev. Immunology*, 2011, 11(5), p. 343–354.
- 2 Engele M., Stossel E., Castiglione K. et al. *The Journal of Immunology*, 2002, 168, p. 1328–1337.
- 3 Supotnitskiy M.V. *Evolutionary pathology. On-site HIV infection and HIV/AIDS pandemic, among other infectious diseases, epidemic and pandemic processes*, Moscow, 2009, 400 p.
- 4 Nikulina E.L., Naslednikova I.O., Sukhalentseva N.A. et al. *The human sciences: Proc.*, Tomsk, 2011, p. 104.
- 5 Rydlovskaya A.V., Simbirtsev A.S. *Cytokines and Inflammation*, 2005, 4(3), p. 4–10.
- 6 Wilson A.G., Symons J.A., Grall F. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, p. 3195–3199.
- 7 Bikmayeva A.R., Sibiryak S.V., Khusnutdinova E.K. et al. *Molecular biology*, 2002, 36(5), p. 784–787.
- 8 Wang Q., Zhan P., Qiu L.X. et al. *Molecular Biology Reports*, 2012, 39(4), p. 3393–4000.
- 9 Correa P., Gomez L., Cadena J. et al. *The Journal of Rheumatology*, 2005, 32, p. 219–224.
- 10 Scola L., Crivello A., Marino V. et al. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2003, 124(4), p. 569–572.
- 11 Oral H.B., Budak F., Uzaslan E.K. et al. *Cytokine*, 2006, 35, p. 143–147.
- 12 Delgado J.C., Baena A., Thim S. et al. *The Journal of Infectious Diseases*, 2002, 186, p. 1463–1468.
- 13 Zhang Z., Zhu H., Pu X. et al. *BMC Infectious Diseases*, 2012, 12, p. 328.
- 14 Selvaraj P., Sriram U., Mathan Kurian S. et al. *Tuberculosis (Edinb)*, 2001, 815(6), p. 335–341.
- 15 Konenkov V.I. et al. *Immunology*, 2008, 29(1), p. 6–10.
- 16 Stashkevich D.S., Burmistrova A.L., Khromova E.B. et al. *Russian Journal of Allergy*, 2010, 14(1), p. 31–32.
- 17 Timofeyeva S.V., Stashkevich D.S., Suslova T.A. et al. *Herald of Ural Medical Academic Science*, 2012, 4(41), p. 247–248.
- 18 Timofeyeva S.V., Burmistrova A.L., Suslova T.A. et al. *Herald of Ural Medical Academic Science*, 2011, 2, p. 117–118.
- 19 Lio D.A., Candore G., Colombo A. et al. *Human Immunology*, 2001, 62, p. 705–713.
- 20 Kettaneh A., Seng L., Tiev K.P. et al. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006, 10(7), p. 717–725.