

© И. В. Салтыкова¹,
М. Б. Фрейдин²,
Л. М. Огородова¹, В. П. Пузырев²

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ЦНИЛ, г. Томск;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» СО РАМН, г. Томск.

☼ **Гельминты сопровождают человечество с ранних периодов его становления, между паразитом и человеком длительное время происходила ко-эволюция, именно гельминтам отводят важную селективную роль в эволюции генов иммунной системы человека. В статье представлены данные о генетическом вкладе в интенсивность и клиническое течение гельминтных инвазий в различных популяциях, в том числе результаты полногеномных исследований, и обсуждается концепция общности генов предрасположенности к гельминтозам и аллергическим болезням.**

☼ **Ключевые слова:** гельминты; гельминтоз; полногеномное исследование; однонуклеотидный полиморфизм; ген; иммунный ответ.

Поступила в редакцию 12.02.2013
Принята к публикации 28.03.2013

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ГЕЛЬМИНТОЗАМ

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о предрасположенности к гельминтозам впервые поставлен еще в начале 20-го века на основании наблюдений распространенности гельминтозов в разных этнических группах. Убедительные доказательства вовлеченности генетической компоненты в развитие резистентности гельминтозам у животных получены в 80-х годах. Дальнейшее исследование этого вопроса у человека проходило с использованием подходов к анализу мультифакторных заболеваний: анализ сцепления, кандидатное картирование, широкогеномное исследование, анализ экспрессионных профилей.

Важным для исследования генетики хозяина в контексте взаимоотношений с гельминтом является выявление фенотипических различий между индивидами. Особенностью генетического исследования гельминтозов является сосредоточенность на оценке интенсивности инвазии и анализе количественных клинических признаков, свидетельствующих о тяжести течения заболевания, нежели на факте наличия или отсутствия инвазии. Интенсивность инвазии, то есть количество взрослых или личиночных форм в организме, во многих случаях коррелирует с патологическими признаками, развивающимися у хозяина. Количество гельминтов, в свою очередь, коррелирует с количеством яиц, которые определяют в различных экскреторных продуктах хозяина в зависимости от характерной для конкретного гельминта локализации. Таким образом, во многих исследованиях об интенсивности инвазии судят по количеству яиц гельминтов, определяемому лабораторными методами (Rupert, Quinnell, 2003).

МОДЕЛИ НА ЖИВОТНЫХ

Доказательства влияния генетических факторов на развитие и клиническое течение гельминтозов получены в исследованиях модельных животных. Многие из этих исследований направлены главным образом на выявление факта наличия или отсутствия генетической компоненты предрасположенности гельминтозам, не выявляя ее структуры. У разных инбредных линий мышей показана существенная вариабельность в клиническом течении некоторых гельминтозов: эхинококкоза, вызываемого *Echinococcus multilocularis* (Kroeze, Tanner, 1987), филяриоза, вызываемого *Dipetalonema viteae* (Storey et al., 1985) и *Brugiamalayi* (Fanning, Kazura, 1984), шистосомоза вызываемого *Schistosoma mansoni* (BinDajem et al., 2008), ангиостронгилеза обусловленного *Angiostrongylus costaricensis* (Ishii, Sano, 2004). Также показаны различия в продукции антител в ответ на инвазию цестодами *Taeniataeniaeformis* в различных инбредных линиях (Gibbens et al., 1986). Аналогичные результаты получены на мышинных моделях относительно эозинофилии при гельминтозах, вызванных *Trichinella spiralis*, *Necator americanus* и *Mesocestoides corti* (Lammas et al., 1990). Подобные исследования с использованием более крупных млекопитающих подтвердили существенный генетический вклад в предрасположенность к гельминтозам. Например, у овец обнаружена индивидуальная резистентность к инвазии *Trichostrongylus colubriformis*, что позволило создать линии с высокой и низкой резистентностью к этому гельминту (Dawkins et al., 1989). Одним из подходов выявления генетической пред-

расположенности гельминтозу в популяции коз Нигерии был поиск ассоциации количества яиц гельминтов у животных и гемоглобинового полиморфизма. Гомозиготные особи по исследуемому биохимическому маркеру имели более высокие количества яиц гельминтов относительно гетерозиготных животных (Buvanendran et al., 1981).

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У ЧЕЛОВЕКА

На роль генетических факторов в развитии и течении гельминтозов у человека указывает факт того, что эти заболевания сопровождаются разными клиническими проявлениями у представителей разных популяций. Различия в предрасположенности гельминтным инвазиям между этническими группами обнаружены еще в начале XX века. Исследования жителей южных штатов США выявили большую распространенность и интенсивность анкилостомоза у европеоидов относительно африканцев (Keller et al., 1937). Сравнительный анализ двух этнических групп Эквадора выявил значительную вариабельность в клиническом течении онхоцеркоза (De Angelis et al., 2012). Однако в исследовании шистосомоза в Бразилии различий между африканцами и европеоидами не установлено (Rupert, Quinnell, 2003).

В 80-х годах XX века исследования выявили важный эпидемиологический феномен, касающийся реинвазии после проведения антигельминтной терапии. В пролонгированных исследованиях количество яиц гельминтов до и после лечения статистически значимо коррелировали, что позволило высказать предположения о предрасположенности к гельминтной инвазии. Индивидуальные особенности в развитии реинвазии аскаридами и другими интестинальными гельминтами обнаружены в популяциях Нигерии, Мексики, Тайланда, Малайзии и южной Индии (Rupert, Quinnell, 2003).

АНАЛИЗ СЕМЕЙ

Прямые доказательства наличия генетической компоненты предрасположенности гельминтозам у людей основаны на анализе семейных выборок. Так в исследовании семей из Непала и Китая проведена оценка количества яиц *Trichuristrichiura* в фекалиях инвазированных и установлено, что в обеих популяциях 28 % вариабельности интенсивности инвазии обусловлены генетическими факторами. При этом на долю бытовых факторов в популяции Непала пришлось только 4 % и не обнаружено их вклада в популяции Китая (Williams-Blangero et al., 2002). Исследования семей из Малайзии и Мексики отразили существенный вклад генетических факторов в развитие реинвазии при гельминтозах, обусловленных *A. lumbricoides* и *T. trichiura*. В отношении филяриоза также показан

вклад генетической компоненты на семейной выборке полинезийцев. На основании полученных данных выдвинуто предположение о том, что гипотетический ген чувствительности к филяриозу рецессивен, его популяционная частота составляет $0,82 \pm 0,15$, а пенетрантность — $0,62 + 0,14$ (Ottesen et al., 1981). В качестве генов-кандидатов рассмотрены гены лейкоцитарных антигенов HLA, однако связи клинического течения филяриоза с их гаплотипами не удалось обнаружить. Исследование 74 семей южного Камеруна выявило генетическую предрасположенность микрофиляриозу, вызываемому *Loaloo*. У чувствительных к гельминту индивидов не развивается адекватный иммунный ответ на внедрение паразита. Полученные данные частично объясняют тот факт, что в гиперэндемичном очаге микрофиляриоза распространенность инвазии, как правило, не превышает 30 % среди коренного населения (Garcia et al., 1999). Исследования изолированных популяций островов Тихого океана также доказывают определяющую роль наследственных факторов в развитии эозинофилии, продукции IgG и инвазированной личиночными формами при филяриозе, вызванном *Wuchereri bancrofti* (Cuenco et al., 2009).

Генетическая предрасположенность к инвазии и ее интенсивности показана на семейном материале популяций, проживающих в эндемичных очагах *S. mansoni* (Bethony et al., 2001) и *S. japonicum*. Однако при исследовании семей Кении отмечена низкая наследственная составляющая в предрасположенности инвазии *S. haematobium* (King et al., 1999).

Использование сегрегационного анализа в исследовании предрасположенности к шистосомозу позволило смоделировать вклад генетических и других факторов в предрасположенность этому гельминтозу. Сегрегационный анализ, проведенный в популяции Бразилии с учетом пола, возраста, частоты контакта с водой, позволил выдвинуть гипотезу наличия кодоминантного гена, контролирующего резистентность/предрасположенность к шистосомозу, вызванному *S. mansoni*. Полученная модель с большим уровнем достоверности описывала генетический вклад в развитие гельминтоза, нежели модели, в основу которых была положена гипотеза о мультифакториальности признака или гипотеза о влиянии только средовых факторов. Гипотетический ген *SM1*, согласно данным исследования, имеет частоту предрасполагающего аллеля $0,2-0,25$; таким образом, 5 % популяции имеет низкий уровень резистентности, 60 % — высокий и 35 % — средний уровень резистентности (Abel et al., 1991). Модель кодоминантного гена также описывала результаты исследования этого же гельминтоза в популяции Судана (Dessein et al., 1999). Однако воспроизвести результаты в Сенегальской популяции при исследовании шистосомоза не удалось, что может свидетельствовать о роли этнической специфичности в отношении генетической

предрасположенности к заболеванию (Kariuki et al., 2001). Подобный генетико-эпидемиологический анализ выполнен для *A. lumbricoides* в Непале, где установлено, что 30–50 % варибельности в интенсивности инвазии определяется генетическими признаками, тогда как вклад средовых факторов составляет 3–13 % (Williams-Blangero et al., 1999).

АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА

Поиск ассоциаций полиморфных признаков с гельминтозами реализован во многих исследованиях. До развития основанных на ДНК методов типирования использовали иммунологические, биохимические и белковые полиморфные системы, например, группа крови АВО и Rh. Результаты этих работ противоречивы. В исследовании школьников Свазеленда показана связь группы крови В и инвазии *S. mansoni* (Trangle et al., 1979). В исследовании популяции Зимбабве у детей выявлена корреляция инвазии этого гельминта с группой крови А, однако в популяции Нигерии связи с группами крови АВО и наличием яиц *S. haematobium* не установлено (Kassim, Ejezie, 1982). Также не выявлено корреляции между группами крови АВО и инвазией гельминтами *A. lumbricoides*, *T. trichiura*, *Ancylostoma duodenale* и *Strongyloides stercoralis* в Эквадоре (Cooper et al., 1993). Группы крови на данный момент не рассматривают в качестве возможных генетических маркеров контроля гельминтной инвазии, но эти исследования отражают ранние попытки выявления наследственной компоненты предрасположенности гельминтозам.

Для поиска генетических локусов предрасположенности гельминтозам, как и при других заболеваниях, реализованы два основных подхода: полногеномный поиск и анализ генов-кандидатов. Первое полногеномное исследование в отношении интенсивности инвазии *S. mansoni*, определяемое по количеству яиц гельминта, проведено в популяции Бразилии. В результате обнаружено сцепление изучаемого признака с регионом 5q31-q33 (лод-балл 5,45) (Marquet et al., 1996). Повторный анализ полученных результатов позволил выявить дополнительные локусы сцепления 1p21-q23 (независимо от 5q31-q33) и 6p21-q21 (совместно с 5q31-q33) (Zinn-Justin et al., 2001). Роль хромосомного участка 5q31-q33 подтверждена в популяции Северного Сенегала (Muller-Muhsok et al., 1997).

Для выявления генетических регионов сцепления с аскаридозом проведено полногеномное исследование в Непале. Значимым оказалось сцепление с локусами 13q32-q34 (лод-балл 4,43; $p = 0,0009$) и 1p32 (лод-балл 3,01; $p = 0,0033$). Локус 13q32-q34 оказался сцепленным с уровнем общего IgE. С помощью биоинформационных подходов удалось выявить ген

TNFSF13B, локализованный в регионе 13q32-q34, как наиболее вероятный ген предрасположенности аскаридозу. Продукт гена *TNFSF13B* является цитокином и регулирует активацию В-клеток (Williams-Blangero et al., 2002). Известны полиморфные варианты этого гена, однако их роль в предрасположенности гельминтной инвазии не ясна.

В популяции Джири Непала проведен полногеномный скрининг в отношении предрасположенности инвазии *T. trichiura*. В этой работе с интенсивностью инвазии (оцененному по количеству яиц гельминта) были сцеплены локусы, расположенные на хромосомах 9 (лод-балл 3,35; $p = 0,0138$) и 18 (лод-балл 3,29; $p = 0,0159$). В регионе хромосомы 9 расположено около 160 известных генов. Одним из кандидатов является ген *JAK2*. Его активация необходима для запуска STAT1a сигнального пути и реализации NO-зависимой элиминации паразитов. В этом же регионе сцепления можно выделить ген *PDCD1LG1*, вовлеченный в стимуляцию Т-клеточного ответа и участвующий в регуляции продукции интерлейкина-10. Регион на 18-й хромосоме содержит примерно 86 генов, в том числе *RALBP1*, вовлеченный в регуляцию апоптоза после воздействия патогенных факторов. В то же время, хотя большинство генов обнаруженных регионов известны, их функция не вполне понятна на сегодняшний момент и требует детального изучения (Williams-Blangero et al., 2008).

В полногеномном исследовании подверженности *Onchocerca volvulus* в Западной Африке выявлено сцепление с регионом 2 р. Генотипированы 196 инвазированных сибов из 51 семьи по 337 аутоматическим микросателлитным маркерам. Регион 2p21-p14 оказался сцеплен с интенсивностью микрофиляриоза, выявляемый по количеству личиночных форм в биоптатах кожи (лод-балл 3,8; $p = 2,9E-5$). Локус содержит около 100 генов, предполагается, что важными в развитии филяриоза являются гены *PKCE*, *SOCS5*, *CALM2*, *ASB3*, *PSME4*, *GPR75*, *PEX13*, *LOC729060* и *LOC442017* (Timmann et al., 2008).

Данные, полученные при полногеномных исследованиях, определили направление дальнейших исследований по анализу генов-кандидатов. Также последующие исследования предрасположенности гельминтозам основаны на предположении о возможной патогенетической значимости отдельных генов (гены-кандидаты) и на данных, полученных при исследовании предрасположенности гельминтозам в моделях на животных.

ШИСТОСОМОЗ

У человека участок 6p21, где расположены гены главного комплекса гистосовместимости, сцеплен с шистосомозом, поэтому достаточно много работ пос-

выщено исследованию генов *HLA* в связи с этим гельминтозом. Гены *HLA* оказались ассоциированы с течением и исходами шистосомоза, вызываемого разными видами гельминта и в разных популяциях. Так *HLA-DR-DQ* и *HLA-DP* аллели связаны с фиброзом печени при шистосомозе, вызванном *S. japonicum* у китайцев (Hirayama et al., 1999). При шистосомозе, вызванном *S. haematobium*, показана связь *HLA-DP* и манифестации заболевания у обследованных Габона (May et al., 1998), а при инвазии *S. mansoni* у больных Египта показана связь *HLA-A1* и *HLA-B5* с гепатоспленомегалией (Abdel-Salam et al., 1986). Однако получены и противоположные результаты, в частности, не выявлено ассоциации между генами *HLA* и инвазией *S. mansoni* в Бразильской популяции (Chiarella et al., 1998).

Другой сцепленный с шистосомозом регион, 5q31-q33, содержит кластер генов, имеющих отношение к регуляции Th-2 иммунного ответа (Marquet et al., 1996). Сцепление с ним показано также для астмы и уровня продукции IgE (Parate et al., 2010). Кроме того, факт наличия сходных клинических проявлений атопий и гельминтозов привел к предположению об общности наследственной компоненты предрасположенности к этим заболеваниям.

У 841 деревенского жителя Мали изучена связь пяти полиморфизмов генов цитокинов, расположенных в регионе 5q31-q33, с интенсивностью инвазии *S. haematobium*, определяемой по количеству яиц гельминта в моче. Установлено, что генотип -1055T/*TIL13* является протективным в отношении шистосомоза (Kouriba et al., 2005). Анализ неравновесия по сцеплению полиморфизма -1055 C/*TIL13* (rs1800925) с другими маркерами промотора этого гена позволил выявить совместный вклад rs1800925 и rs7719175 в контроль интенсивности инвазии *S. haematobium* (Isnard et al., 2011).

В небольшом исследовании городских жителей Кении показана связь реинвазии *S. mansoni* с полиморфизмами (+874 A/T) гена *IFNG*, (-1055 C/T) *IL13*, (-590 C/T) *IL4* (Gatlin et al., 2009). В регионе, содержащем гены *IL5*, *IL13* и *IL4* проанализировано 30 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) у лиц, зараженных *S. japonicum*, с бессимптомным течением заболевания и у лиц, для которых характерны жар, потеря аппетита, головокружение в связи с шистосомозом. Течение заболевания, характеризующееся появлением симптомов, связано с двумя полиморфизмами rs4143832 и rs17690122 в 3'-нетранслируемой области гена *IL5* (Ellis et al., 2007) (табл. 1).

Для выявления связи генетической изменчивости и фиброза печени, как исхода инвазии *S. mansoni*, предпринята попытка найти сцепление исследуемого признака с локусами 5q31-q33, 6p21, 12q15, 6q22-q23 в 65 родословных Судана. Стратегия выбора этих регионов основана на том, что для первых

двух ранее показана связь с интенсивностью инвазии *S. mansoni*, в регионе 12q15 находится ген *IFNG*, ассоциированный с астмой и уровнем IgE, а в 6q22-q23 содержится ген *IFNGR1*, мутация которого приводит к гранулематозным реакциям при псевдотуберкулезе. С помощью сегрегационного анализа построена доминантная модель гена, сцепленного с 6q22-q23 (лод балл 3,12); наиболее вероятным геном-кандидатом этого региона является *IFNGR1* (Dessein et al., 1991).

При исследовании 1470 инвазированных *S. mansoni* в Судане тяжелая форма клинического течения гельминтоза оказалась связана с двумя полиморфизмами в третьем интроне гена *IFNG* (табл. 1). Полиморфизм *IFNG*+2109 A/G оказался протективным в отношении развития перипортального фиброза, тогда как *IFNG*+3810 G/A связан с уменьшением риска развития этой формы шистосомоза. Предполагается, что изменение экспрессии *IFNG* при наличии этих полиморфизмов может оказывать влияние на продукцию IFN- γ . Ген *IFNG* не находится в регионе 6q22-q23, связанном с фиброзом печени, однако рядом с этим участком расположен ген, кодирующий α -цепь рецептора IFN- γ . Таким образом, предполагается, что IFN- γ и трансдукторы его сигнала играют ключевую роль в развитии клинических форм шистосомоза (Chevallard et al., 2003).

Тяжесть течения фиброза печени при шистосомозе ассоциирована с ОНП rs9402373 в популяциях Китая, Судана и Бразилии вне зависимости от вида возбудителя (*S. japonicum* или *S. mansoni*). Кроме того, ОНП rs12526196 связан с фиброзом печени у инвазированных Китая и Судана (Dessein et al., 2009). Исследованные полиморфизмы находятся рядом с геном *CTGF*, кодирующим фактор роста соединительной ткани, который принимает участие в ангиогенезе и хондрогенезе. Оба полиморфизма расположены в регионе 6q23, сцепленном с фибротическими изменениями печени при шистосомозе (Dessein et al., 1999).

У жителей Нигерии шистосомоз, вызываемый *S. haematobium*, ассоциирован с полиморфизмами -986G>A и -4A>G гена фиколина (*FCN2*). Выбор этого гена для исследования основан на данных о его патогенетической роли в развитии других паразитарных инфекций (Ouf et al., 2012).

АСКАРИДОЗ

Исследование реинвазии *A. lumbricoides* у детей Нигерии после терапии позволило выделить три группы индивидов: дети, устойчивые к инвазии, а также больные с легкой и тяжелой формой гельминтоза. Анализ распределения антигенов *HLA-I* в этих группах показал, что антиген A30/31 не встречается у детей, устойчивых к гельминтозу (Holland et al., 1992).

Анализ ОНП гена *ADRB2*, расположенного в регионе 5q31-q33, выявил, что у гомозигот по аллелю

Таблица 1

Гены и полиморфные варианты, ассоциированные с гельминтозами

Вид гельминта, вызывающего инвазию	Хромосомная локализация	Ген, функция кодируемого продукта	Однонуклеотидный полиморфизм	Ссылка
<i>S. haematobium</i>	5q31-q33	<i>IL13</i> (интерлейкин)	-1055 C/T (rs 1800925) rs7719175	Kouriba et al., 2005 Isnard et al., 2011
<i>S. haematobium</i>	9q34.3	<i>FCN2</i> (фиколин)	-986G>A (rs3124952) -4A>G (rs17514136)	Ouf E.A et al., 2012
<i>S. mansoni</i>	5q31-q33	<i>IL13</i> (интерлейкин)	(-1055 C/T) (rs 1800925)	Gatlin et al., 2009
<i>S. mansoni</i>	5q31-q33	<i>IL4</i> (интерлейкин)	(-590 C/T) (rs 2243250)	Gatlin et al., 2009
<i>S. mansoni</i>	6q23	<i>CTGF</i> (фактор роста)	rs12526196	Dessein et al., 1999
<i>S. mansoni</i>	12q15	<i>IFNG</i> (интерферон)	+2109 A/G (rs1861494) +3810 G/A (rs2069720)	Chevillard et al., 2003
<i>S. mansoni</i>	12q15	<i>IFNG</i> (интерферон)	+874 A/T (rs2430561)	Gatlin et al., 2009
<i>S. japonicum</i>	5q31-q33	<i>IL5</i> (интерлейкин)	rs4143832 rs17690122	Ellis et al., 2007
<i>A. lumbricoides</i>	5q31-q33	<i>STAT6</i> (транскрипционный фактор)	4219G/A (rs324015)	Peisong et al., 2004
<i>A. lumbricoides</i>	5q31-q33	<i>ADRB2</i> (адренорецептор)	Arg16Gly (rs1042713)	Ramsay et al., 1999
<i>A. lumbricoides</i>	13q33	<i>TNFSF13B</i> (фактор активации В-клеток)	3980 G/C (rs10508198)	Acevedo et al., 2009
<i>A. lumbricoides</i>	13q33	<i>LIG4</i> (ДНК-лигаза)	rs1805388	Acevedo et al., 2009
<i>E. granulosus</i>	6p21.3	<i>TAP1</i> (транспортный белок)	-637 Asp/Gly (rs1135216)	Kiper et al., 2010
<i>E. granulosus</i>	6p21.3	<i>TAP2</i> (транспортный белок)	-379 Ile/Val (rs139176085)	Kiper et al., 2010
<i>E. granulosus</i>	15q24.1	<i>CYP11A1</i> (цитохром P450)	rs201651069	Лукманова и др., 2008
<i>E. multiloculari</i>	6p21.3	<i>TAP2</i> (транспортный белок)	665 Thr/Ala (rs111033561)	Zhang et al., 2003)
<i>W. bancrofti</i>	10q11.2	<i>MBL2</i> (белок острой фазы)	-221 X/Y (rs7096206)	Choi et al., 2001
<i>W. bancrofti</i>	1q31-q32	<i>CHIT1</i> (хитотриозидаса)	rs3831317	Choi et al., 2001
<i>W. bancrofti</i>	19q13.1	<i>TGFB1</i> (трансформирующий фактор роста)	10Leu/Pro (rs41858921)	Debrah et al., 2011
<i>W. bancrofti</i>	6p24.1	<i>ET1</i> (эндотелин)	288Ala/Ser (rs141502207)	Panda et al., 2011
<i>W. bancrofti</i>	6p21.3	<i>TNFR2</i> (рецептор фактора некроза опухолей)	196Met/Arg (rs1061622)	Panda et al., 2011
<i>W. bancrofti</i>	4q32	<i>TLR2</i> (паттерн-распознающий рецептор)	+597 T>C (rs3804099) +1350 T>C (rs3804100)	Junpee et al., 2010
<i>W. bancrofti</i>	2q33	<i>CTLA4</i> (антиген цитотоксических Т-лимфоцитов)	rs733618 rs231775	Idris et al., 2011
<i>O. volvulus</i>	1q23	<i>FCGR2A (CD32)</i> (Рецептор к иммуноглобулину G)	rs149603892	Ali et al., 2007

Arg16 статистически значимо более высокий уровень специфического IgE к аскаридам ($p = 0,002$), большее количество яиц в фекалиях ($p < 0,001$) и значительно более выраженный ответ на сенсибилизацию аллергеном *A. lumbricoides* ($p = 0,008$) (Ramsay et al., 1999) (табл. 1).

Гипотеза вовлеченности генов, участвующих в регуляции Th1-Th2 баланса в предрасположенности к гельминтозам легла в основу дизайна эксперимента, проведенного с участием 614 школьников Китая в отношении аскаридоза. Для исследования выбраны полиморфизмы генов предрасположенности к астме и гиперпродукции IgE: *IL4*, *IL5*, *IL13*, *IL4RA1*, *IL13RL1*, *STAT6*, *IL5RA*, *FCER1A*, *FCER1B*, *IL10*, *IL10R*, *IFNG*, *IL12RB2*, *IL12RB2*. Интенсивность инвазии, определяемая количеством яиц аскарид, оказалась связана с полиморфизмом 4219G/A промоторной области гена *STAT6* ($p = 0,0002$) (табл. 1). Данные этого исследования подтверждают также вовлеченность генов *IFNG* и *STAT6* ($p = 0,006$) в иммунный ответ при аскаридозе (Peisong et al., 2004). *STAT6* гаплотип связан с астмой и риском развития аллергии в Британии, тогда как в Китае, этот же гаплотип ассоциирован с протективным влиянием относительно гельминтной инвазии (Moller et al., 2007).

Полногеномный скрининг для аскаридной инвазии выявил локусы предрасположенности, которые ранее не были исследованы в отношении астмы. Для проверки гипотезы об общности генов локуса 13q33 для гельминтозов и атопий предпринято исследование в эндемичной области аскаридоза Колумбии. Исследование включало 1064 индивидов, 428 из которых страдали бронхиальной астмой. У всех участников исследования определяли общий и специфичный к клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Blomia tropicalis*) уровень IgE, а также специфический IgE и IgG к аскариднему антигену (экстракт *A. lumbricoides* и *A. suum*) и к белку *A. suum* ABA-1, полученному рекомбинантным способом. Исходя из данных о частоте полиморфизмов генов региона 13q33 в этой популяции и их функциональной значимости, для типирования были выбраны три ОНП: rs1805388 гена *LIG4*, rs10508198 гена *TNFSF13B* и rs2289046 гена *IRS2*. Генотип G/*GLIG4* оказался связан с уровнем IgE к аскаридам, полиморфизм гена *TNFSF13B* был ассоциирован с уровнем IgG к аскаридам и уровнем IgE на ABA-1 (табл. 1), однако ни для одного из полиморфных вариантов этих генов не выявлена связь с астмой и антителами к клещам (Acevedo et al., 2009). Таким образом, гены локуса 13q33, для которого обнаружено сцепление с аскаридозом в полногеномном исследовании на популяции Непала, оказались ассоциированы с инвазией в популяции Колумбии, однако связи этих генов с астмой не обнаружено.

ФИЛЯРИОЗ

В Индонезии при исследовании пациентов с элевантиазом обнаружена связь заболевания с *HLA-B27* и *HLA-DQ5* (Yazdanbakhsh et al., 1995). Гаплотип *DQA1*0501-DQB1*0301 Onchocercavolvulus* в популяции Либерии (Meyer et al., 1994).

В исследовании лимфатического филяриоза, вызываемого *Wuchereria bancrofti*, в выборке из Ганы показана связь генотипа Leu/Leu полиморфизма Leu10Pro гена *TGFB1* с латентной формой заболевания, а также выявлена ассоциация этого полиморфизма с количеством микрофилярий, определяемых в крови больных (Debrah et al., 2011). В выборке из Индии проведено генотипирование по полиморфизмам Ala288Ser гена *ET1* и Met196Arg гена *TNFR2* у больных с разными формами инвазии *W. bancrofti*. Показано, что генотип Met196Arg *TNFR2* преобладает у больных с гидроцеле, тогда как Ala288Ser *ET1* — у больных элевантиазом. Отмечено увеличение уровня ET-1 у больных с гидроцеле в плазме. Известно, что эндотелин-1, кодируемый геном *ET1*, участвует в пропотевании жидкости и плазменных белков из кровяного русла в окружающие ткани; есть гипотеза, что генотип Ala288Ser *ET1* является предрасполагающим фактором к накоплению жидкости между листками влажной оболочки яичка (Panda et al., 2011).

В южной Индии обследовано 180 индивидов в отношении элевантиаза, вызываемого *W. bancrofti*, и проведено генотипирование по полиморфизмам шести генов, выбранных по наличию микробицидной активности их продуктов: белок макрофагов 1, ассоциированный с естественной резистентностью к инфекционным болезням (*NRAMP1*), альфа-субъединица цитохрома b (*CYBA*), цитозольный фактор нейтрофилов 2 (*NCF2*), фагоцит-специфическая хитотриозидаза (*CHIT1*), миелопероксидаза (*MPO*) и маннозосвязывающий лектин (*MBL2*). Полиморфизм в 10-м экзоне гена *CHIT1* (rs3831317) и *MBL2* (-221X/Y) оказались связаны с предрасположенностью филяриозу в этом исследовании (Choi et al., 2001). Также показана ассоциация гена *MBL2* с наличием циркулирующих антигенов *W. bancrofti* жителей северо-восточной Танзании (Meyrowitsch et al., 2010). Однако в Меланезийской выборке из 906 индивидов воспроизвести ассоциацию с геном *CHIT1* не удалось; полиморфизмы генов *TLR4* A896G и *TLR2* T2178A, G2258A также не были ассоциированы с филяриозом и его исходами (Hise et al., 2003). Анализ вклада *TLR2* в развитие филяриоза, вызываемого *W. bancrofti*, проведен у жителей Тайланда. С бессимптомным течением заболевания ассоциированы три полиморфизма *TLR2*: делеция -196-173, +597 T>C и +1350 T>C (Junpree et al., 2010). В восточной Малазии в качестве гена-кандидата предрасположенности

филяриозу исследован ген антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (*CTLA4*) и показано протективное влияние аллеля G полиморфизма rs733618 в отношении гельминтоза (Idris et al., 2011). В Судане для генотипа His131Arg гена *CD32* показана ассоциация с тяжелой формой реактивного дерматита, вызываемого *O. volvulus* (Ali et al., 2007) (табл. 1).

ЭХИНОКОККОЗ

Исследован полиморфизм генов *HLA-A*, *-B*, *-DRB1*, *-DQB1*, *-DPB1* у 151 больного альвеолярным эхинококкозом (Eiermann et al., 1998). При сравнении инвазированных и здоровых индивидов *HLA-DRB1*11* оказался ассоциирован с уменьшением риска развития заболевания, а *HLA-DQB1* был более часто представлен у пациентов с прогрессирующей формой заболевания, а *HLA-DQB1* был более часто представлен у пациентов с регрессивной формой.

Также проведены исследования для выявления роли генов *HLA* в развитии инвазии, вызываемой *Echinococcus granulosus*. У взрослых в популяции Египта рисковыми в отношении гельминтоза являются *HLA-DR3* и *HLA-DR11*, при этом у носителей *HLA-DR3* заболевание протекает с осложнениями (Azab et al., 2004). У турецких детей аллель *HLA-B44* ассоциирован с легочной формой инвазии, *HLA-DR15* — с печеночной формой заболевания, *HLA-DR11* — с острым течением эхинококкоза (Yalcin et al., 2010). В России выявлена связь аллелей В5 и В18 с цистным эхинококкозом (Щербаков А. М., Монхе-Барредо П. А. 1989).

В работе, выполненной на базе Башкирского государственного медицинского университета, проанализированы полиморфизмы генов биотрансформации ксенобиотиков: *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP1A1* у детей больных эхинококкозом, вызванного *E. granulosus*. Нулевой генотип *GSTM1* оказался связан с исходом заболевания (множественными кистами), *CYP1A1* — с клиническими формами эхинококкоза (Лукманова и др., 2006; Лукманова и др., 2008).

Гены *TAP1* и *TAP2* исследованы в связи с инвазией *E. multilocularis* у взрослых европеоидов и *E. granulosus* у турецких детей. В европейской популяции генотип *TAP2* 665 ассоциирован с альвеолярным эхинококкозом и его тяжестью (Zhang et al., 2003). У турецких детей генотип *TAP1* –637Asp/Gly является рисковым в отношении развития однокамерного эхинококкоза, тогда как *TAP2* –372 Ile/Val — протективным (Kiper et al., 2010) (табл. 1).

ОПИСТОРХОЗ

Относительно генов подверженности описторхозу практически ничего не известно. Проведенные исследования главным образом посвящены холангиокарциноме — серьезной проблеме исхода описторхоз-

ной инвазии, вызванного *O. viverrini*. Гены, которые исследуют в отношении холангиокарциномы имеют отношение к процессам онкогенеза. Так, у хомячков показана связь холангиокарциномы, индуцированной описторхозом, с мутацией в шестом экзоне опухоли-супрессирующего гена *TP53* и с впервые обнаруженной авторами мутации в первом экзоне гена *KRAS* (Tangkawattana et al. 2008). Опубликованы данные о наличии мутаций генов *K-ras*, *p53*, *B-raf*, *c-kit* в ткани печени при моделировании описторхоза на сирийских хомячках.

Эти исследования не отражают вклад наследственной компоненты в интенсивность и течение описторхоза, так как касаются генетических изменений, характерных для клеток и тканей при метаплазии. Однако о наличии наследственной предрасположенности инвазии *O. felineus* свидетельствуют различия в течение описторхоза в разных этнических группах. Имеются данные, что инвазия описторхами практически не вызывает клинически выраженной формы заболевания у коренных жителей Севера — хантов и манси. При этом среди аборигенов Сибири имеются люди, которые невосприимчивы к заражению описторхами (Ильинских, 2002). Анализ полиморфизма групп крови и главного комплекса гистосовместимости свидетельствуют, что среди аборигенов произошел своеобразный отбор на нечувствительность к инвазии этим гельминтом. В 1932 г. гельминтолог К. Н. Скрябин высказал гипотезу, что почти 100 %-я пораженность населения Севера Западной Сибири описторхами оказала и оказывает влияние на морфофизиологию населяющих этот регион народов (Лепехин и др, 1992).

В исследовании, проведенном на базе Сибирского государственного медицинского университета и НИИ медицинской генетики СО РАМН (г. Томск), проанализировано 10 ОНП генов иммунного ответа (*IL4*, *IL4RA*, *IFNG*, *IFNGR2*, *GATA3*, *TBX21*, *PIAS3*, *PIASY*, *STAT5B*, *SOCS5*) в отношении подверженности описторхозу. Показана связь rs12756687 *PIAS3* с интоксикационным синдромом у больных описторхозом (Салтыкова, 2010).

ЯВЛЕНИЕ ПОЛИПАРАЗИТИЗМА И ЕГО ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА

Высокая интенсивность инвазии ассоциирована с полипаразитизмом, что может указывать на супрессию иммунного ответа, которая определяется генетическим статусом индивида. В китайской популяции при анализе когорты индивидов, инвазированных несколькими видами гельминтов, получены доказательства генетического вклада в предрасположенность полипаразитизму (Ellis et al., 2007). Однако в Бразильской популяции не выявлено вовлеченности генетических факторов в коинвазию *N. americanus*

и *S. mansoni*. Авторы предполагают, что профессия, гигиеническое поведение и уровень образованности в отношении профилактики гельминтозов играют основную роль в ко-инвазии этими гельминтами (Pullan et al., 2010).

ГЕЛЬМИНТЫ, КАК ФАКТОР СЕЛЕКЦИОННОГО ДАВЛЕНИЯ НА ГЕНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

Гоминиды занимали важное место в жизненном цикле гельминтов, и между паразитом и человеком длительное время происходила ко-эволюция. Представляется высоко вероятным, что именно эта группа организмов оказала важное влияние на формирование иммунной системы у человека. В биформационной работе Fumagalli et al. (2009) с использованием интегрального популяционно-генетического и ассоциативного анализа получены данные, показывающие важную роль гельминтов в качестве факторов, оказывающих сильное селекционное давление на гены семейства интерлейкинов. Авторы рассматривают корреляцию между распространенностью различных патогенов и частотами аллелей генов интерлейкинов. Микробы, вирусы, простейшие составили группу микрорпатогенов, насекомые, членистоногие и гельминты объединены в группу макропатогенов (гельминты составили большую часть в процентном соотношении в этой группе). Использованы данные типирования около 1025 ОНП генов интерлейкинов для 52 популяций в рамках проекта Human Genome Diversity Project-Centred' Etudedu Polymorphisme Humain [HGDP-CEPH] и данные базы Gideon для определения распространенности макро- и микрорпатогенов для отдельных регионов. Опираясь на эту информацию, рассчитали коэффициенты корреляции между частотами аллелей генов интерлейкинов и распространенностью микро- и макропатогенов. Статистически значимые корреляции выявлены для 48 и 94 ОНП для микро- и макропатогенов соответственно, для 32 ОНП выявлена корреляция для обеих групп. Полученные результаты свидетельствуют о важной селективной роли паразитов в эволюции генов интерлейкинов, однако именно гельминты оказывают более сильное влияние на отбор генов по сравнению с вирусами и микробами (Fumagalli et al., 2009).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день существуют убедительные доказательства генетического вклада в развитие и течение гельминтных инвазий у человека и животных. Проведенные исследования по анализу генетической предрасположенности к гельминтозам оставляют дискутабельным вопрос об общих генах, обуславли-

вающих подверженность инвазии, вызываемой разными гельминтами. Так, не обнаружено общих локусов сцепления для разных гельминтозов.

Выбор генов-кандидатов предрасположенности к гельминтозам определялся во многом гипотезой об общности генов, обуславливающих резистентность к гельминтозам и предрасположенность к аллергическим заболеваниям. Так, гены *ADRB2*, *IFNG*, *IL13*, *IL4*, *STAT6*, *IL5*, *CHIT1*, *CTLA4*, для которых ранее была показана связь с аллергическими заболеваниями, по данным ассоциативных исследований, имеют вклад в предрасположенность к гельминтозам.

Полногеномное исследование в отношении аскаридоза позволило выявить новые гены кандидаты для этой инвазии: *LIG4*, *TNFSF13B*, *IRS2*. Однако обнаружить ассоциацию этих генов с астмой в этой же популяции не удалось. Полученные данные противоречат гипотезе об общности генов, обуславливающих резистентность к гельминтозам и предрасположенность к аллергическим заболеваниям. Потребуется дополнительные исследования для выявления роли этих генов в развитии клинических симптомов при аскаридозе.

В предрасположенности к гельминтозам, кроме анализа вклада наследственной составляющей человека, перспективным выглядит исследование вклада генотипа гельминта. Значению генетической вариабельности генома гельминта уделяется гораздо меньше влияния по сравнению с генетической вариабельностью хозяина, хотя генетический полиморфизм гельминта очень важен для коэволюции системы гельминт-хозяин. Молекулярные исследования показали наличие аллельных и нуклеотидных полиморфизмов в геноме гельминтов. Генетическая вариабельность гельминта может определять его инвазивность, предпочтение промежуточных хозяев, особенности патогенеза гельминтоза и чувствительность к терапии.

Дальнейшее исследование генов подверженности к гельминтозам выглядит многообещающим не только для выявления генов, вовлеченных в реализацию клинических проявлений гельминтозов, но также для установления селективной роли гельминтов в отношении генов человека, что может помочь приблизиться к пониманию роли гельминтозов в развитии аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, ГК № 16.522.12.2006.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков В.Г., Сергиев В.П., Сабиров А.Х. и др., 2007. Молекулярно-генетические подходы в паразитологии (на примере описторхоза) // Мед. паразитол. Т. 2. С. 1–7.

2. Ильинских Е. Н., 2002. Актуальные вопросы изучения проблемы описторхоза в Сибири // Бюллетень сибирской медицины. Т. 1. С. 63–70.
3. Лепехин А. В., Методиев В. В., Филатов В. Г., Бу-жак Н. С., 1992. Эпидемиология, клиника и профилактика описторхоза. Томск: Изд-во Том. ун-та. С. 232.
4. Лукманова Г. И., Гумеров А. А., Билалов Ф. С. и др., 2008. Ассоциации генотипов гена *CY1A1* с предрасположенностью к эхинококкозу, вызванному штаммом *GL Echinococcus granulosus* // Мед. паразитол. Т. 3. С. 17–19.
5. Лукманова Г. И., Комиссарова М. А., Гумеров А. А., Викторова Т. В., 2006. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз ML и TL и риск заболевания детей эхинококкозом // Мед. паразитол. Т. 3. С. 15–18.
6. Салтыкова И. В. Патогенетика иммунного ответа у больных бронхиальной астмой и описторхозом: автореф. дис... на соиск. учен. степ. канд. мед. наук (03.02.07). СибГМУ Росздрава. Томск, 2010. 20 с.
7. Щербаков А. М., Монхе-Барредо П. А., 1989. Распределение антигенов системы HLA среди больных эхинококкозами // Мед. паразитол. Т. 6. С. 75.
8. Abdel-Salam E., Abdel Khalik A., Abdel-Meguid A. et al., 1986. Association of HLA class I antigens (A1, B5, B8 and CW2) with disease manifestations and infection in human *Schistosomiasis mansoni* in Egypt // Tissue Antigens. Vol. 27. P. 142–146.
9. Abel L., Demenais F., Prata A. et al., 1991. Evidence for the segregation of a major gene in human susceptibility/resistance to infection by *Schistosoma mansoni* // Am. J. Hum. Genet. Vol. 48. P. 959–970.
10. Acevedo N., Mercado D., Vergara C. et al., 2009. Association between total immunoglobulin E and antibody responses to naturally acquired *Ascaris lumbricoides* infection and polymorphisms of immune system-related LIG4, TNFSF13B and IRS2 genes // Clin. Exp. Immunol. Vol. 157. P. 282–90.
11. Ali M. M., Elghazali G., Montgomery S. M. et al., 2007. Fc gamma RIIa (CD32) polymorphism and onchocercal skin disease: implications for the development of severe reactive onchodermatitis (ROD) // Am. J. Trop. Med. Hyg. Vol. 77. P. 1074–1078.
12. Azab M. E., Bishara S. A., Helmy H. et al., 2004. Association of some HLA-DRB1 antigens with *Echinococcus granulosus* specific humoral immune response // J. Egypt Soc. Parasitol. Vol. 34. — P. 183–96.
13. Bethony J., Gazzinelli A., Lopes A. et al., 2001. Genetic epidemiology of fecal egg excretion during *Schistosoma mansoni* infection in an endemic area in Minas Gerais, Brazil. // Mem Inst. Oswaldo Cruz. Vol. 96. P. 49–55.
14. Bethony J., Williams J. T., Blangero J. et al., 2002. Additive host genetic factors influence fecal egg excretion rates during *Schistosoma mansoni* infection in a rural area in Brazil // Am. J. Trop. Med. Hyg. Vol. 67. — P. 336–343.
15. Bin Dajem S. M., Mostafa O. M., El-Said F. G., 2008. Susceptibility of two strains of mice to the infection with *Schistosoma mansoni*: parasitological and biochemical studies // Parasitol Res. Vol. 103. — P. 1059–1063.
16. Buvanendran V., Sooriyamoorthy T., Ogunsusi R. A., Adu I. F., 1981. Haemoglobin polymorphism and resistance to helminths in Red Sokoto goats // Trop Anim. Health Prod. Vol. 13. P. 217–221.
17. Chan L., Bundy D. A. P., Kan S. P., 1994. Aggregation and predisposition to *Ascaris lumbricoides* and *Trichuri strichiura* at the familial level // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. Vol. 88. P. 46–48.
18. Chevillard C., Moukoko C. E., Etwali N. E. et al. IFN-gamma polymorphisms (IFN-gamma +2109 and IFN-gamma +3810) are associated with severe hepatic fibrosis in human hepatic schistosomiasis (*Schistosoma mansoni*) // J. Immunol. Vol. 171. P. 5596–5601.
19. Chiarella J. M., Goldberg A. C., Abel L. et al., 1998. Absence of linkage between MHC and a gene involved in susceptibility to human schistosomiasis // Braz. J. Med. Biol. Res. Vol. 31. P. 665–670.
20. Choi E. H., Zimmerman P. A., Foster C. B. et al., 2001. Genetic polymorphisms in molecules of innate immunity and susceptibility to infection with *Wuchereria bancrofti* in South India // Genes. Immun. Vol. 2. — P. 248–53.
21. Cooper P. J., Guevara A. E., Guderian R. H., 1993. Intestinal helminthiasis in Ecuador: the relationship between prevalence, genetic, and socioeconomic factors // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. Vol. 26. — P. 175–180.
22. Cuenca K. T., Ottesen E. A., Williams S. A. et al., 2009. Heritable factors play a major role in determining host responses to *Wuchereria bancrofti* infection in an isolated South Pacific island population // J Infect Dis. Vol. 200. P. 1271–1278.
23. Dawkins H. J., Windon R. G., Eagleson G. K., 1989. Eosinophil responses in sheep selected for high and low responsiveness to *Trichostrongylus colubriformis* // J. Helminthol. Vol. 63. P. 302–306.
24. Debrah A. Y., Batsa L., Albers A. et al., 2011. Transforming growth factor- β 1 variant Leu10Pro is associated with both lack of microfilariae and differential microfilarial loads in the blood of persons infected with lymphatic filariasis // Hum. Immunol. Vol. 72. — P. 1143–1148.
25. Dessein A., Chevillard C., Arnaud V. et al., 2009. Variants of CTGF are associated with hepatic fi-

- brosis in Chinese, Sudanese, and Brazilians infected with schistosomes // *J. Exp. Med.* Vol. 206. P. 2321–2328.
26. Dessein A.J., Hillaire D., Elwali N.E. et al., 1999. Severe hepatic fibrosis in *Schistosoma mansoni* infection is controlled by a major locus that is closely linked to the interferon-gamma receptor gene // *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 65. P. 709–721.
27. Dessein A.J., Hillaire D., Elwali N.E. et al., 1999. Severe hepatic fibrosis in *Schistosoma mansoni* infection is controlled by a major locus that is closely linked to the interferon-gamma receptor gene // *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 65. P. 709–721.
28. Eiermann T.H., Bettens F., Tiberghien P. et al., 1998. HLA and alveolar echinococcosis // *Tissue Antigens.* Vol. 52. P. 124–129.
29. Ellis M.K., Raso G., Li Y.S. et al., 2007. Familial aggregation of human susceptibility to co- and multiple helminth infections in a population from the Poyang Lake region, China // *Int. J. Parasitol.* Vol. 37. P. 1153–1161.
30. Fanning M.M., Kazura J.W., 1983. Genetic association of murine susceptibility to *Brugiamalayi microfilaraemia* // *Parasite. Immunol.* Vol. 5. P. 305–316.
31. Forrester J.E., Scott M.E., Bundy D.A., Golden M.H., 1990. Predisposition of individuals and families in Mexico to heavy infection with *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* Vol. 84. P. 272–276.
32. Fumagalli M., Pozzoli U., Cagliani R. et al., 2009. Parasites represent a major selective force for interleukin genes and shape the genetic predisposition to autoimmune conditions // *J. Exp. Med.* Vol. 206, N 6. P. 1395–408.
33. Garcia A., Abel L., Cot M. et al., 1999. Genetic epidemiology of host predisposition microfilaraemia in human loiasis // *Trop. Med. Int. Health.* Vol. 4. — P. 567–574.
34. Gatlin M.R., Black C.L., Mwinzi P.N. et al., 2009. Association of the gene polymorphisms IFN-gamma +874, IL-13 –1055 and IL-4 –590 with patterns of reinfection with *Schistosoma mansoni* // *PLoS Negl Trop Dis.* Vol. 3. P. e375.
35. Gibbens J.C., Harrison L.J., Parkhouse R.M., 1986. Immunoglobulin class responses to *Taeniatae niaeformis* in susceptible and resistant mice // *Parasite Immunol.* Vol. 8. P. 491–502.
36. Hirayama K., Chen H., Kikuchi M. et al., 1999. HLA-DR-DQ alleles and HLA-DP alleles are independently associated with susceptibility to different stages of post-schistosomal hepatic fibrosis in the Chinese population // *Tissue Antigens.* Vol. 53. P. 269–274.
37. Hise A.G., Hazlett F.E., Bockarie M.J. et al., 2003. Polymorphisms of innate immunity genes and susceptibility to lymphatic filariasis // *Genes. Immun.* Vol. 4. P. 524–527.
38. Holland C.V., Crompton D.W., Asaolu S.O. et al., 1992. A possible genetic factor influencing protection from infection with *Ascaris lumbricoides* in Nigerian children // *J. Parasitol.* Vol. 78. P. 915–916.
39. Idris Z.M., Miswan N., Muhi J. et al., 2011. Association of CTLA4 gene polymorphisms with lymphatic filariasis in an East Malaysian population // *Hum Immunol.* Vol. 72. P. 607–612.
40. Ishii A.I., Sano M., 2004. Strain-dependent differences in susceptibility of mice to experimental *Angiostrongylus luscostaricensis* infection // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* Vol. 70. P. 57–62.
41. Isnard A., Kouriba B., Doumbo O., Chevillard C., 2011. Association of rs7719175, located in the IL13 gene promoter, with *Schistosoma haematobium* infection levels and identification of a susceptibility haplotype // *Genes Immun.* Vol. 12. P. 31–39.
42. Junpee A., Tencomnao T., Sanprasert V., Nuchprayoon S., 2010. Association between Toll-like receptor 2 (TLR2) polymorphisms and asymptomatic bancroftian filariasis // *Parasitol Res.* Vol. 107. — P. 807–816.
43. Kariuki H.C., Mbugua G., Magak P. et al., 2001. Prevalence and familial aggregation of schistosomal liver morbidity in Kenya: evaluation by new ultrasound criteria // *J Infect Dis.* Vol. 183. P. 960–966.
44. Kassim O.O., Ejezie G.C., 1982. ABO blood groups in malaria and schistosomiasis haematobium // *Acta Trop.* Vol. 39. P. 179–184.
45. Keller A.E., Leathers W.S., Knox J.C., 1937. The present status of hookworm infestation in North Carolina // *Am. J. Hyg.* Vol. 26. P. 437–454.
46. King C.H., Blanton R.E., Muchiri E.M. et al., 1999. Low heritable component of risk for infection intensity and infection-associated disease in urinary schistosomiasis among *Wadigo village* populations in Coast Province, Kenya // *Trop. Med. Int. Health.* Vol. 4. P. 565–574.
47. Kiper N., Gerçeker F., Utine E. et al., 2010. TAP1 and TAP2 gene polymorphisms in childhood cystic echinococcosis // *Parasitol Int.* Vol. 59. P. 283–285.
48. Kouriba B., Chevillard C., Bream J.H. et al., 2005. Analysis of the 5q31-q33 locus shows an association between IL13–1055C/T IL-13–591A/G polymorphisms and *Schistosoma haematobium* infections // *J. Immunol.* Vol. 174. P. 6274–6281.
49. Kroeze W.K., Tanner C.E., 1989. *Echinococcus multilocularis*: Susceptibility and responses to infection in inbred mice // *Int. J. Parasitol.* Vol. 19. P. 199–205.
50. Lammas D.A., Mitchell L.A., Wakelin D., 1990. Genetic influences upon eosinophilia and resistance in

- mice infected with *Mesocestoi descorti* // Parasitology. Vol. 101. P. 291–299.
51. Marquet S., Abel L., Hillaire D. et al., 1996. Genetic localization of a locus controlling the intensity of infection by *Schistosoma mansoni* on chromosome 5q31-q33 // Nat. Genet. Vol. 14. P. 181–184.
 52. May J., Kremsner P.G., Milovanovic D., 1998. HLA-DP control of human *Schistosoma haematobium* infection // Am. J. Trop. Med. Hyg. Vol. 59. P. 302–306.
 53. McCallum H.I., 1990 Covariance in parasite burdens: the effect of predisposition to infection // Parasitology. Vol. 100. P. 153–159.
 54. Meyer C.G., Gallin M., Erttmann K.D. et al., 1994. HLA-D alleles associated with generalized disease, localized disease, and putative immunity in *Onchocerca volvulus* infection // Proc. Natl Acad. Sci. USA Vol. 91. P. 7515–7519.
 55. Meyrowitsch D.W., Simonsen P.E., Garred P. et al., 2010. Association between mannose-binding lectin polymorphisms and *Wuchereria bancrofti* infection in two communities in north-eastern Tanzania // Tropical Medicine and Hygiene. Vol. 82. P. 115–120.
 56. Moller M., Gravenor M.B., Roberts S.E. et al., 2007. Genetic haplotypes of Th-2 immune signaling link allergy to enhanced protection to parasitic worms // Hum. Mol. Genet. Vol. 16. P. 1828–1836.
 57. Müller-Myhsok B., Stelma F.F., Guissé-Sow F. et al., 1997. Further evidence suggesting the presence of a locus, on human chromosome 5q31-q33, influencing the intensity of infection with *Schistosoma mansoni* // Am. J. Hum. Genet. Vol. 61. P. 452–454.
 58. Ndamba J., Gomo E., Nyazema N. et al., 1997. Schistosomiasis infection in relation to the ABO blood groups among school children in Zimbabwe // Ottesen E.A., Mendell N.R., MacQueen J.M. et al., 1981. Familial predisposition to filarial infection — not linked to HLA-A or-B locus specificities // Acta Trop. Vol. 38. P. 205–216.
 59. Ouf E.A., Ojuronbe O., Akindele A.A. et al., 2012. Ficolin-2 levels and FCN2 genetic polymorphisms as a susceptibility factor in schistosomiasis // J Infect Dis. Vol. 206. P. 562–570.
 60. Panda A.K., Sahoo P.K., Kerketta A.S. et al., 2011. Human lymphatic filariasis: genetic polymorphism of endothelin-1 and tumor necrosis factor receptor II correlates with development of chronic disease // J. Infect. Dis. Vol. 204. P. 315–322.
 61. Parate P.N., Wang de Y., Chew F.T. et al., 2010. Linkage disequilibrium pattern in asthma candidate genes from 5q31-q33 in the Singapore Chinese population // Ann. Hum. Genet. Vol. 74. P. 137–45.
 62. Peisong G., Yamasaki A., Mao X.Q. et al., 2004. An asthma-associated genetic variant of *STAT6* predicts low burden of ascaris worm infestation // Genes Immun. Vol. 5. P. 58–62.
 63. Pullan R.L., Bethony J.M., Geiger S.M. et al., 2010 Human helminth co-infection: no evidence of common genetic control of hookworm and *Schistosoma mansoni* infection intensity in a Brazilian community // Int. J. Parasitol. Vol. 1. P. 299–306.
 64. Ramsay C.E., Hayden C.M., Tiller K.J. et al., Association of polymorphisms in the beta2-adrenoreceptor gene with higher levels of parasitic infection // Rupert J., Quinnell., 2003. Genetics of susceptibility to human helminth infection // International Journal for Parasitology. Vol. 33. P. 1219–1231.
 65. Storey N., Wakelin D., Behnke J.M., 1985. The genetic control of host responses to *Dipetalonema viteae* (Filarioidea) infections in mice // Parasite immunology. Vol. 7. P. 349–58.
 66. Tangkawattana S., Kaewkes S., Pairojkul C. et al., 2008. Mutations of KRAS and TP53 in a minor proportion of *Opisthorchis viverrini*-associated cholangiocarcinomas in a hamster model // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. Vol. 9. P. 101–106.
 67. Timmann C., van der Kamp E., Kleensang A. et al., 2008. Human genetic resistance to *Onchocerca volvulus*: evidence for linkage to chromosome 2p from an autosome-wide scan // J. Infect. Dis. Vol. 198. P. 427–33.
 68. Trangle K.L., Goluska M.J., O'Leary M.J., Douglas S.D., 1979. Distribution of blood groups and secretor status in schistosomiasis // Parasite Immunol. Vol. 1. P. 133–140.
 69. Williams J.T., Blangero J., 1999. Power of variance component linkage analysis to detect quantitative trait loci // Ann. Hum. Genet. Vol. 63. P. 545–563.
 70. Williams-Blangero S., VandeBerg J.L., Subedi J. et al., 2002. Genes on chromosomes 1 and 13 have significant effects on *Ascaris* infection // Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 99. P. 5533–5538.
 71. Williams-Blangero S., Vandeberg J.L., Subedi J. et al., 2008. Two quantitative trait loci influence whipworm (*Trichuri strichiura*) infection in a Nepalese population // J. Infect. Dis. Vol. 197. P. 1198–1203.
 72. Yalcin E., Kiper N., Tan C. et al., 2010. The role of human leucocyte antigens in children with hydatid disease: their association with clinical condition and prognosis // Parasitol Res. Vol. 106. P. 795–800.
 73. Yazdanbakhsh M., Sartono E., Kruize Y.C. et al., 1995. HLA and elephantiasis in lymphatic filariasis // Hum. Immunol. Vol. 44. P. 58–61.
 74. Zhang S., Penfornis A., Harraga S. et al., 2003. Polymorphisms of the *TAP1* and *TAP2* genes in human alveolar echinococcosis // Eur. J. Immunogenet. Vol. 30. P. 133–139.
 75. Zinn-Justin A., Marquet S., Hillaire D. et al., 2001. Genome search for additional human loci controlling infection levels by *Schistosoma mansoni* // Am. J. Trop. Med. Hyg. Vol. 65. P. 754–758.

GENETIC PREDISPOSITION TO HELMINTHIASIS

*Saltykova I.V., Freydin M.B., Ogorodova L.M.,
Puzyrev V.P.*

✿ **SUMMARY:** Helminthes accompany human beings from the early period of the formation, there is a long-term coevolution between parasite and human, helminthes represent a major selective force for human immune genes. Data on genetic control of the intensity and clinical traits of helminth infection in different populations, including results obtained by whole-genome studies are presented and concept of common genes of susceptibility to helminth infection and allergic diseases are discussed.

✿ **KEY WORDS:** Helminth; helminthiasis; Single Nucleotide Polymorphism; gene; genome scan; Immune Response.

✿ Информация об авторах

Салтыкова Ирина Владимировна — к. м. н., младший научный сотрудник. ЦНИЛ. ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Томск, Московский тракт, д. 2.
E-mail: ira.saltikova@mail.ru.

Фрейдin Максим Борисович — к. б. н., старший научный сотрудник. Лаборатория популяционной генетики. ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» СО РАМН. 634050, Томск, Набережная р. Ушайки, д. 10.
E-mail: mfreidin@medgenetics.ru.

Огородова Людмила Михайловна — д. м. н., заведующая кафедрой, профессор, член корр РАМН. Кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета. ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Томск, Московский тракт, д. 2.
E-mail: lm-ogorodova@mail.ru.

Пузырев Валерий Павлович — д. м. н., академик РАМН, профессор, директор. Лаборатория популяционной генетики. ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» СО РАМН. 634050, Томск, Набережная р. Ушайки, д. 10.
E-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru.

Saltykova Irina Vladimirovna — PhD, junior research fellow. Central research laboratory. Siberian State Medical University. 634050, Tomsk, Moskovskiy trakt, 2. Russia. E-mail: ira.saltikova@mail.ru.

Freydin Maksim Borisovich — PhD, senior research fellow. Laboratory of Population Genetics. Institute of Medical Genetics of the Tomsk Scientific Center SD. 634050, Tomsk, Naberezhnaya r. Ushayki, 10. Russia. E-mail: mfreidin@medgenetics.ru.

Ogorodova Lyudmila Mikhaylovna — MD, Professor, Head of Department, corresponding member of RAMS. Department of faculty pediatrics. Siberian State Medical University. 634050, Tomsk, Moskovskiy trakt, 2. Russia. E-mail: lm-ogorodova@mail.ru.

Puzyrev Valeriy Pavlovich — MD, academician of RAMS, Professor, Director. Laboratory of Population Genetics. Institute of Medical Genetics of the Tomsk Scientific Center SD. 634050, Tomsk, Naberezhnaya r. Ushayki, 10. Russia.
E-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru.