

- С-Пб 2008г.-№2(22) с.609.
14. Пахомова Ю.А. Баранова Н.С., Н.Н.Спирин. Клинико-эпидемиологическая характеристика энцефалопатии на поздних стадиях Лайм-боррелиоза/ Российская научная конференция 17-18 апреля 2008г. Приложение Вестника Российской военно-медицинской академии, С-Пб 2008г.-№2(22) с.608.
 15. Ackermann R., Gollmer E., Kupper B. Progressive Borrelien-Enzephalomyelitis: Chronische Manifestation der Erythema Chronicum Migrans Krankheit am Nervensystem// Dtsch.Med.Wochenschr.-1985.- Bd.110.- S.1039-1042.
 16. Blanc F., Guy N., Couratier P. et al. Lyme Borreliosis EFNS, European J. of N.-Vol 15 (suupl.3).-Aug., 2008.-P.407
 17. Creange A. Clinical manifestations and epidemiological aspects leading to a diagnosis of Lyme borreliosis: neurological and psychiatric manifestations in the course of Lyme borreliosis. Med Mal.Infect. 2007 Mar 15.
 18. Halperin J.J., Luft B.J., Volkman D.J., Dattwyler R.J. Lyme borreliosis. Peripheral nervous system manifestations // Brain.-1990.- vol.113, Pt 4.- P.1207-1221.
 19. Hansen K. Clinical and epidemiological features of Lyme neuroborreliosis in Denmark// Acta Neurol.Scand.-1994.- vol.89, suppl.151.- P.30-33.
 20. Kristoferitsch W. Neurologic manifestations in Lyme borreliosis. // Clin.Dermatol.-1993.- vol.11.-P.393-400.
 21. Logigian E.L., Kaplan R.F., Steere A.C. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease// N. Engl. J. Med.-1990.- vol.323, N 21.- P.1438-1444.
 22. Mertens H.G., Martin R., Kohlhepp W. Clinical and neuroimmunological findings in chronic Borrelia burgdorferi radiculomyelitis (Lyme disease)// J.Neuroimmunol.- 1988.- vol.20.- P.309-314.
 23. Steere A.C. Lyme Disease // N.Engl.J.Med.-1989.- vol.31, N 9.- P.586-597.
- А.В. Бархаш¹, Н.Г. Мясникова², П.И. Пилипенко³, А.Г. Ромашенко¹, М.И. Воевода^{1,4}**
- ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ ЧЕЛОВЕКА К ВИРУСУ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**
- 1 Институт цитологии и генетики СО РАН, г.Новосибирск
 - 2 Муниципальный научно-практический неврологический центр, г Новосибирск
 - 3 Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск
 - 4 ГУ НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск
- Введение**
- Клещевой энцефалит (КЭ) – трансмиссивное природно-очаговое заболевание, вызываемое нейротропным РНК-содержащим вирусом рода Flavivirus (флавивирусы). Флавивирусы также вызывают в различных районах мира такие заболевания человека с высокой долей тяжелых последствий и летальных исходов, как лихорадка Западного Нила, японский энцефалит, лихорадка денге, желтая лихорадка [1, 20]. Вирус КЭ широко распространен в лесной и лесостепной зонах Северной части Евразии, где ежегодно регистрируется до 14000 случаев заболевания - до 11000 случаев в России и до 3000 случаев в других европейских странах [13]. В Сибирском федеральном округе эпидемиологическая ситуация по КЭ считается неблагоприятной - уровень заболеваемости более чем в 5 раз превышает среднероссийский [6]. В Новосибирске заболеваемость КЭ в период с 1990 по 2006 гг. варьировала от 5,5 на 100 тыс. населения (в 2003 г.) до 26,8 (в 1992 г.) [7]. Одна из характерных особенностей КЭ - сильно различающиеся клинические проявления заболевания: от легкой лихорадочной формы до тяжелых форм с поражением центральной нервной системы. При этом у значительного числа индивидуумов (около 85% случаев) заражение вирусом КЭ протекает бессимптомно [3-5].

Известно, что тяжесть течения и исход многих вирусных заболеваний предопределяется, среди прочих факторов (наличие/отсутствие иммунизации, генетические характеристики вируса), и генетическими особенностями человека. Также известно, что восприимчивость к вирусным инфекциям является мультифакторальным признаком, т.е. в его формировании участвуют не один, а ряд генов в сочетании с внешними факторами [16]. Одним из способов выявления этих генов является исследование по типу «случай-контроль», при котором производят сравнение частот аллелей и генотипов по полиморфизмам генов-кандидатов (выбранных на основе их предполагаемой функции) в группах больных данной патологией и соответствующем (прежде всего этнически) популяционном контроле. Идентификация этих генов необходима для понимания молекулярных механизмов взаимодействия вируса с организмом человека и, как следствие, патогенеза заболевания, а также для выявления групп лиц высокого риска и индивидуализации профилактических и лечебных мероприятий. Вероятно, развитие у человека определенной клинической формы КЭ также зависит от его восприимчивости к данному вирусу, которая определяется комбинацией аллелей определенных генов человека, прямо или косвенно участвующих в специфических защитных противовирусных реакциях.

Эффективность противовирусной защиты клеток млекопитающих в значительной степени определяется состоянием неспецифического иммунитета организма. В частности, система интерферонов является важнейшим компонентом ранней внутриклеточной реакции организма на вирусную инфекцию. При взаимодействии с рецепторами на поверхности клеток-мишеней, интерфероны I типа запускают каскады внутриклеточных реакций (Jak/STAT-пути), которые приводят к активации транскрипции определенных генов, продукты которых обладают противовирусным действием. Ферменты 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы (2-5OAS) являются важнейшим звеном за-

пускаемой интерферонами внутриклеточной противовирусной реакции организма [12, 33, 36]. 2-5OAS, используя в качестве субстрата АТФ, катализируют полимеризацию АМФ с образованием 2'-5'-олигоаденилатов, которые взаимодействуют с латентной эндорибонуклеазой L (RNase L) и вызывают ее димеризацию и активацию. Активированная RNase L приводит к деградации как клеточной, так и вирусной РНК и к подавлению размножения вируса [19, 23]. Активность 2-5OAS многократно увеличивается в присутствии двухцепочечной РНК (дцРНК), появляющейся в пораженных вирусом клетках.

У человека семейство генов, кодирующих 2-5OAS (OAS-гены), включает кластер из трех генов (5'-OAS1-OAS3-OAS2-3'), локализованный на участке q24.1 хромосомы 12, и один ген (OASL), локализованный на участке q24.2 той же хромосомы. Гены OAS1, OAS2 и OAS3 кодируют малую, среднюю и большую форму 2-5OAS, соответственно. Для генов OAS1, OAS2 и OASL известно несколько изоформ мРНК, образующихся в результате альтернативного сплайсинга, и соответствующих им белковых продуктов; при этом продукты гена OASL не обладают ферментативной активностью. Несмотря на структурное сходство белков OAS1, OAS2 и OAS3, они отличаются компартиментализацией в клетке, конформацией, количеством дцРНК, необходимым для их активации [17, 18, 23].

Кроме того, ранее также было показано, что степень восприимчивости некоторых линий мышей к флавивирусам зависит от присутствия в геноме определенных вариантов гена Oas1b из семейства генов, кодирующих 2-5OAS. У восприимчивых линий мышей по сравнению с устойчивыми образуется укороченный на 30% белок из-за мутации С820Т в 4-ом экзоне этого гена, приводящей к образованию преждевременного терминирующего кодона [10, 28, 31]. Поэтому гены, кодирующие 2-5OAS (OAS-гены), были выбраны в качестве генов-кандидатов, с высокой вероятностью участву-

ющих в формировании наследственной восприимчивости или устойчивости человека к вирусу КЭ.

Для изучения возможной связи выбранных генов-кандидатов с предрасположенностью человека к мультифакториальным заболеваниям (в том числе вирусным) в качестве генетических маркеров широко используются однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), что связано с их высокой плотностью, широким распространением в геноме, стабильностью и возможностью автоматизации методов их определения [30, 34]. Для каждого из OAS-генов человека, согласно компьютерной базе данных dbSNP, известно значительное число ОНП [21].

Известны отдельные разрозненные исследования по установлению генетических основ восприимчивости человека к вирусу КЭ. Так, была показана связь восприимчивости человека к КЭ с группами крови системы ABO и антигенами системы HLA [3]. Кроме того, была найдена ассоциация ОНП генов SLC11A1, IL1B и IL1RA с уровнем антигенной нагрузки вируса КЭ, нарастанием титра IgM и IgG, что, по мнению авторов, указывает на участие этих генов в формировании особенностей гуморального иммунитета, влияющих на клинический фенотип заболевания и его тяжесть [2]. Также было показано, что 32-нуклеотидная делеция в кодирующей части гена хемокинового рецептора CCR5 ассоциирована с предрасположенностью к КЭ у литовцев [24]. Изучение возможного влияния ОНП OAS-генов на особенности течения КЭ у человека ранее не проводилось.

В данной работе нами были выбраны 23 ОНП, локализованных в пределах четырех OAS-генов и представленные в таблице 1. При выборе ОНП учитывали их локализацию в различных частях генов (экзонах, интронах, 5'- и 3'-нетранслируемых областях, 5'- и 3'-фланкирующих областях генов), а также наличие данных о частотах аллелей в ранее изученных популяциях человека. Целью настоящего исследования было изучение возможного влия-

ния выбранных ОНП OAS-генов на клинические особенности течения КЭ у человека.

Материалы и методы

Были исследованы образцы ДНК не родственных между собой жителей г. Новосибирска (европеоидов, преимущественно русских), перенесших КЭ и проходивших лечение в стационарах в 2002-2007 гг. Все лица, включенные в выборку, имели окончательно поставленный диагноз КЭ согласно общепринятым критериям (на основе клинических симптомов, сезонности, факта укуса клещом, иммунологической диагностики).

Образцы крови были собраны с письменного информированного согласия пациентов для исследования (одобрено этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН). Всего изучено 142 образца пациентов, перенесших различные формы КЭ, из которых 38 человек с лихорадочной формой (ЛФ) КЭ, 64 – с менингеальной формой (МФ) и 40 – с тяжелыми формами (ТФ), включая менинго-энцефалитическую, полноэнцефалитическую и менинго-энцефалополномиелитическую. Средний возраст пациентов составил около 48 лет. Для минимизации влияния внешних факторов на фенотипические проявления заболевания (клиническая форма) в выборку включали только те лица, которые не подвергались иммунизации до начала заболевания (вакцинации и/или введению гамма-глобулина после укуса клещом), предполагая, что профилактические мероприятия могли способствовать развитию у данного пациента более легких форм КЭ при возможной его предрасположенности к тяжелой форме.

В качестве популяционного контроля была использована выборка русских жителей г. Новосибирска (302 человека).

Выделение ДНК из крови проводили с помощью депротенинизации фенолом и хлороформом [32].

Генотипирование образцов ДНК по большинству из выбранных 23-х ОНП проводили методом аллельной дискриминации с использо-

ванием TaqMan-наборов производства Applied Biosystems США [29, 35]. Использовали параметры реакций, рекомендованные производителем. Детекцию результатов и определение генотипов проводили с использованием прибора RealTime PCR 7500 (Applied Biosystems, США). Кроме того, для генотипирования 6-ти ОНП использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и последующий рестрикционный анализ. Структуры праймеров и используемые эндонуклеазы рестрикции приведены в таблице 2. Разделение продуктов рестрикции проводили в 2% агарозном или 4% полиакриламидном гелях.

Сравнение частот генотипов и аллелей между выборками по каждому из изученных ОНП проводили по критерию χ^2 с помощью программы SPSS 11.0 [22]. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $P < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Первичный скрининг для определения возможной связи выбранных 23-х ОНП OAS-генов с предрасположенностью к КЭ был проведен с использованием подгруппы образцов ДНК пациентов, перенесших КЭ в 2002-2005 гг. - 91 человек, из которых 31 – ЛФ, 34 – МФ и 26 – ТФ. Были определены частоты генотипов и аллелей по каждому из изученных ОНП у больных ТФ по сравнению с больными ЛФ, МФ, а также объединенной группой больных ЛФ+МФ. Различий по частотам генотипов и аллелей ОНП генов OAS1 и OASL между группами больных выявлено не было. Статистически достоверные различия между группами пациентов по частотам определенных генотипов и/или аллелей были показаны для 5-ти ОНП, локализованных в пределах генов OAS2 и OAS3. Далее по этим 5-ти ОНП для подтверждения полученных результатов были дополнительно изучены образцы ДНК пациентов, перенесших КЭ в течение 2006-2007 гг. (51 человек, из которых 7 – ЛФ, 30 – МФ и 14 – ТФ). Таким образом, всего по этим 5-ти ОНП было изучено 142 образца ДНК пациентов, перенесших КЭ

в течение 2002-2007 гг. Кроме того, частоты генотипов и аллелей этих ОНП были изучены в популяционном контроле - выборке русских жителей г. Новосибирска.

Частоты генотипов и аллелей по этим 5-ти ОНП у групп больных, перенесших КЭ в 2002-2007 гг., и в контрольной выборке представлены в таблице 3. По ОНП rs2285932 гена OAS3 выявлено статистически достоверное увеличение частоты гомозигот по аллелю Т у больных ТФ (12.5%) по сравнению с больными ЛФ (0.0%) ($P=0.024$). По другому ОНП rs2072136 гена OAS3 наблюдаются различия по частоте гетерозигот G/A между больными ТФ (20.0%) и ЛФ (45.7%) ($P=0.017$), МФ (46.8%) ($P=0.006$), ЛФ+МФ (46.4%) ($P=0.004$), а также контролем (41.2%) ($P=0.01$). Кроме того, выявлены различия по частоте гомозигот G/G между больными ТФ (67.5%) и ЛФ (42.9%) ($P=0.032$), МФ (45.1%) ($P=0.027$), ЛФ+МФ (44.3%) ($P=0.014$) и контролем (50.0%) ($P=0.039$). По ОНП rs1293762 гена OAS2 было обнаружено достоверное увеличение частоты гомозигот по аллелю Т у больных ТФ (21.1%) по сравнению с объединенной группой ЛФ+МФ (7.4%) ($P=0.026$); также между этими группами были выявлены различия по частоте аллеля Т (46.1% и 31.4%, соответственно; $P=0.024$). По ОНП rs15895 гена OAS2 были обнаружены различия по частоте аллеля А между больными ТФ (36.2%) и больными ЛФ (21.4%) и ЛФ+МФ (24.2%) ($P=0.047$ и $P=0.044$, соответственно). По ОНП rs1732778 гена OAS2 по частоте генотипа G/G были обнаружены различия между больными ТФ (75.0%) и ЛФ (51.4%) ($P=0.034$), МФ (51.7%) ($P=0.019$), ЛФ+МФ (51.6%) ($P=0.012$), а также контролем (53.7%) ($P=0.012$). Кроме того, были выявлены различия по частоте гетерозигот G/A между больными ТФ (20.0%) и МФ (43.3%) ($P=0.016$), ЛФ+МФ (37.9%) ($P=0.043$) и контролем (38.0%) ($P=0.029$), по частоте гомозигот A/A между больными ТФ (5.0%) и ЛФ (20.0%) ($P=0.046$) и по частоте аллеля G между больными ТФ (85.0%) и ЛФ (65.7%) ($P=0.006$), ЛФ+МФ (70.5%) ($P=0.012$) и контролем (72.7%) ($P=0.02$).

Таким образом, по нашим данным, были вы-

явлены генотипы или аллели, предрасполагающие или, наоборот, протективные относительно вируса КЭ. Поскольку все исследованные пациенты не были иммунизированы, то перенесших ТФ с поражением структур спинного и головного мозга мы рассматриваем как генетически восприимчивых к КЭ. Учитывая, что при исследовании больных КЭ по организационным причинам трудно набрать «устойчивый» контроль, т.е. не иммунизированных ранее лиц, укушенных зараженным клещом и проявивших клинические признаки заболевания, поэтому лиц, перенесших более легкие лихорадочную и менингеальную формы, мы рассматриваем как относительно генетически устойчивых к КЭ.

ОНП rs2285932 (Ile438Ile) и rs2072136 (Ser567Ser) располагаются соответственно в 6-ом и 8-ом экзонах гена OAS3; замены являются синонимичными. Вопрос о возможном функциональном значении таких ОНП до конца не ясен. Можно предположить, что синонимичная замена в кодирующей части гена оказывает влияние на регуляцию посттранскрипционных событий с предшественниками мРНК.

ОНП rs1293762 гена OAS2 располагается в середине второго интрона, вдали от известных сайтов сплайсинга мажорных изоформ мРНК. ОНП rs1732778 располагается в 3'-фланкирующей области гена OAS2. Поэтому их возможная роль не ясна и требует дальнейшего изучения. Возможно, эти ОНП входят в состав каких-то регуляторных элементов; не исключено также, что они могут быть в неравновесии по сцеплению с каким-то иным функционально значимым полиморфизмом. ОНП rs15895 гена OAS2 в случае аллеля А приводит к образованию стоп-кодона трансляции, а в случае аллеля G – к триптофану в позиции 720 изоформы p71 белка и к удлинению его на 8 аминокислот.

Известно, что белки OAS1 и OAS2 катализируют синтез преимущественно олигомерных 2-5A, а OAS3 - в основном димерных 2-5A. Димерные 2-5A отличаются более низкой способностью связываться и активировать RNase L по сравнению с олигомерными [17, 18]. Тем не менее, было показано, что OAS3 обладает

активностью против вируса Chikungunya, относящегося к альфавирусам, структурно близким к флавивирусам [9]. Кроме того, было выявлено, что экспрессия OAS3 человека в культуре клеток блокирует репликацию вируса денге без участия RNase L [27]. Наши данные, указывающие на влияние двух ОНП гена OAS3 на клинические проявления КЭ, согласуются с вышеописанными исследованиями.

Ранее для полиморфизмов гена OAS1, а не OAS2 и OAS3, было показано наличие ассоциаций с некоторыми вирусными заболеваниями. Так, например, у европеоидов была обнаружена ассоциация ОНП rs2660 гена OAS1 с исходом гепатита С, вызываемого другим структурно сходным вирусом из семейства Flaviviridae [25]. Этот же ОНП был ассоциирован с предрасположенностью к тяжелому острому респираторному синдрому (SARS) у китайцев, а ОНП rs1131454 в 3-ем экзоне того же гена – у вьетнамцев [14, 15]. Была выявлена корреляция между базальной активностью OAS1 и ОНП rs10774671 в сайте сплайсинга этого гена [8]. Этот же ОНП был связан с восприимчивостью к инсулин-зависимому сахарному диабету (I типа), в патогенезе которого также может играть роль вирусная инфекция [11]. Было также показано, что ОНП rs10774671 гена OAS1 вносит вклад в восприимчивость человека к вирусу лихорадки Западного Нила [26]. Наши данные не выявили связи ни одного из выбранных ОНП (в том числе вышеперечисленных) гена OAS1 с восприимчивостью человека к КЭ.

Заключение

Таким образом, между больными ТФ и больными ЛФ, МФ, ЛФ+МФ и/или контролем выявлены статистически достоверные различия по частотам определенных генотипов и аллелей по 5-ти из 23 изученных ОНП. Полученные результаты были подтверждены нами в процессе увеличения выборки образцов ДНК больных. Выявленные различия могут свидетельствовать о прямом или косвенном влиянии данных ОНП OAS-генов на формирование индивидуальной восприимчивости к вирусу КЭ у русских.

Таблица 1

Изученные гены и полиморфизмы

Ген	Хромосомная локализация	Количество изученных ОНП	ОНП
OAS1	12q24.1	6	rs1131454:G>A rs10774671:G>A rs1131476:G>A rs1051042:G>C rs2660:G>A rs6489865:A>G
OAS2	12q24.1	8	rs2384075:G>A rs2072138:C>G rs1293762:T>G rs2240185:C>G rs929291:T>C rs2240184:C>T rs15895:A>G rs1732778:G>A
OAS3	12q24.1	7	rs7967461:G>C rs1156361:T>C rs2285932:T>C rs2072136:G>A rs2240187:A>G rs1557866:A>C rs2010549:G>C
OASL	12q24.2	2	rs3213545:G>A rs12819210:C>T

Таблица 2

Праймеры и рестриктазы для генотипирования некоторых ОНП

ОНП	Праймеры, Tm* (°C), ПЦР-продукт	Эндонуклеаза рестрикции
OAS1, rs1131454	5'-tcaggaatggacctcaagactt-3' 5'-cggatgaggctcttgagcttgg-3' 68, 305 п.н.	BbvI
OAS2, rs1293762	5'-agaagctgccactagatggccg-3' 5'-tggaagagatgcagaattggag-3' 66, 226 п.н.	MspI
OAS2, rs15895	5'-tgtctctggcaatagttacctcc-3' 5'-aagggttgcagctctgattga-3' 65, 369 п.н.	XbaI
OAS2, rs1732778	5'-cacaatatactggagctctgg-3' 5'-tttgacaaagcagagacgaagt-3' 62, 151 п.н.	TaqI
OAS3, rs2285932	5'-tggatgctcagtttggcc-3' 5'-ccaacctcagctccattgctgta-3' 63, 421 п.н.	TaqI
OAS3, rs2072136	5'-gattatccactgtgcagtactgg-3' 5'-gtggtgccatgacagtggt-3' 66, 465 п.н.	TaqI

* Tm – температура отжига праймеров; п.н. – пары нуклеотидов.

Таблица 3

Частоты генотипов и аллелей по пяти ОНП генов OAS3 и OAS2 у больных различными клиническими формами клещевого энцефалита (2002-2007 гг.) и в контрольной группе русских г. Новосибирска

		Контроль	КЭ					
			всего	ЛФ	МФ	ЛФ + МФ	ТФ	
OAS3 rs2285932	N	265	142	38	64	102	40	
	Частота генотипа, %	C/C	57.0	47.2	47.4	50.0	49.0	42.5
		C/T	35.8	44.4	52.6	39.1	44.1	45.0
		T/T	7.2	8.4	0.0	10.9	6.9	12.5
	Частота аллеля, %	C	74.9	69.4	73.7	69.5	71.1	65.0
T		25.1	30.6	26.3	30.5	28.9	35.0	
OAS3 rs2072136	N	260	137	35	62	97	40	
	Частота генотипа, %	G/G	50.0	51.1	42.9	45.1	44.3	67.5
		G/A	41.2	38.7	45.7	46.8	46.4	20.0
		A/A	8.8	10.2	11.4	8.1	9.3	12.5
	Частота аллеля, %	G	70.6	70.4	65.7	68.5	67.5	77.5
A		29.4	29.6	34.3	31.5	32.5	22.5	
OAS2 rs1293762	N	187	132	35	59	94	38	
	Частота генотипа, %	G/G	33.2	40.1	40.0	47.4	44.7	28.9
		G/T	49.7	48.5	54.3	44.1	47.9	50.0
		T/T	17.1	11.4	5.7	8.5	7.4	21.1
	Частота аллеля, %	G	58.0	64.4	67.1	69.5	68.6	53.9
T		42.0	35.6	32.9	30.5	31.4	46.1	
OAS2 rs15895	N	240	135	35	60	95	40	
	Частота генотипа, %	G/G	54.2	52.6	60.0	55.0	56.8	42.5
		G/A	35.4	39.3	37.1	38.3	37.9	42.5
		A/A	10.4	8.1	2.9	6.7	5.3	15.0
	Частота аллеля, %	G	71.9	72.2	78.6	74.2	75.8	63.8
A		28.1	27.8	21.4	25.8	24.2	36.2	
OAS2 rs1732778	N	216	135	35	60	95	40	
	Частота генотипа, %	G/G	53.7	58.5	51.4	51.7	51.6	75.0
		G/A	38.0	32.6	28.6	43.3	37.9	20.0
		A/A	8.3	8.9	20.0	5.0	10.5	5.0
	Частота аллеля, %	G	72.7	74.8	65.7	73.3	70.5	85.0
A		27.3	25.2	34.3	26.7	29.5	15.0	

Примечание: N – размер выборки; КЭ – больные клещевым энцефалитом; ЛФ – лихорадочная форма КЭ; МФ – менингеальная форма КЭ; ТФ – тяжелые формы КЭ. Жирным шрифтом выделены значения частот тех генотипов или аллелей, по которым были определены достоверные различия при сравнении больных ТФ и больных ЛФ, МФ, ЛФ+МФ или контрольной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Букринская А.Г. Вирусология. М: Медицина, 1986. 336 с.
2. Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Рудко А.А., Напалкова О.В., Колоколова О.В., Ондар Э.А., Дунаева Л.Е., Белобородова Е.В., Пузырев В.П. Геномные основы подверженности к инфекционным заболеваниям // Информационный вестник ВОГиС. 2006. Том 10, №3. С. 540-552.
3. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит (Руководство для врачей). Новосибирск: Государственная медицинская академия МЗ РФ, 2001. 360 с.
4. Злобин В.И., Горин О.З. Клещевой энцефалит (Этиология, эпидемиология и профилактика в Сибири). Новосибирск: Наука. Сибирская издательская фирма РАН, 1996. 177 с.
5. Лашкевич В.А., Карганова Г.Г. Современные аспекты профилактики клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 31-32.
6. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. Организация надзора за клещевым вирусным энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 8-10.
7. Толоконская Н.П., Казакова Ю.В., Проворова В.В. Клещевой энцефалит - региональная проблема // Сибирский консилиум. 2007. № 8. С.4-10.
8. Bonnevie-Nielsen V., Field L.L., Lu S., Zheng D.-J., Li M., Martensen P.M., Nielsen T.B., Beck-Nielsen H., Lau Y.-L., Pociot F. Variation in antiviral 2',5'-oligoadenylate synthetase (2'5'AS) enzyme activity is controlled by a single-nucleotide polymorphism at a splice-acceptor site in the OAS1 Gene // American Journal of Human Genetics. 2005. Vol. 76, Issue 4. P. 623-633.
9. Brehin A.C., Casademont I., Frenkiel M.P., Jucier C., Sakuntabhai A., Despres P. The large form of human 2',5'-Oligoadenylate Synthetase (OAS3) exerts antiviral effect against Chikungunya virus // Virology. 2009. Vol. 384. P. 216-222.
10. Brinton M.A., Perelygin A.A. Genetic resistance to flaviviruses // Advances in Virus Research. 2003. V. 60. P. 43-85.
11. Field L.L., Bonnevie-Nielsen V., Pociot F., Lu S., Nielsen TB, Beck-Nielsen H. OAS1 splice site polymorphism controlling antiviral enzyme activity influences susceptibility to type I diabetes // Diabetes. 2005. V. 54. № 5. P. 1588-1591.
12. Goodbourn S., Didcock L., Randall R.E. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures // Journal of General Virology. 2000. V. 81, № 10. P. 2341-2364.
13. Gritsun T.S., Lashkevich V.A., Gould E.A. Tick-borne encephalitis // Antiviral Research. 2003. V. 57, № 1-2. P. 129-146.
14. Hamano E., Hijikata M., Itoyama S., Quy T., Phi N.C., Long H.T., Ha le D., Ban V.V., Matsushita I., Yanai H., Kirikae F., Kirikae T., Kuratsuji T., Sasazuki T., Keicho N. Polymorphisms of interferon-inducible genes OAS1 and MX1 associated with SARS in the Vietnamese population // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2005. Vol. 329, № 4. P. 1234-1239.
15. He J., Feng D., de Vlas S.J., Wang H., Fontanet A., Zhang P., Plancoulaine S., Tang F., Zhan L., Yang H., Wang T., Richardus J.H., Habbema J.D.F., Cao W. Association of SARS susceptibility with single nucleic acid polymorphisms of OAS1 and MxA genes: a case-control study // BMC Infectious Diseases. 2006. 6.106.
16. Hill A.V. Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases // Annual Review of Genetics. 2006. Vol. 40. P. 469-486.
17. Hovanessian A.G., Justesen J. The human 2'-5'oligoadenylate synthetase family: Unique interferon-inducible enzymes catalyzing 2'-5' instead of 3'-5' phosphodiester bond formation // Biochimie. 2007. Vol. 89, Issues 6-7. P.779-788.
18. Hovanessian A.G. On the discovery of

- interferon-inducible, double-stranded RNA activated enzymes: The 2'-5' oligoadenylate synthetases and the protein kinase PKR // *Cytokine Growth Factor Reviews*. 2007. Vol.18, Issues 5-6. P. 351-361.
19. Hovnanian A., Rebouillat D., Mattei M.G., Levy E.R., Marie I., Monaco A.P., Hovanessian A.G. The human 2',5'-oligoadenylate synthetase locus is composed of three distinct genes clustered on chromosome 12q24.2 encoding the 100-, 69- and 40-kDa forms // *Genomics*. 1998. V. 52, № 3. P. 267-277.
 20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=mmed>
 21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>
 22. <http://www.spss.com/>
 23. Justesen J., Hartmann R., Kjeldgaard N.O. Gene structure and function of the 2'-5'-oligoadenylate synthetase family // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2000. V. 57, № 11. P. 1593-1612.
 24. Kindberg E., Mickiene A., Ax C., Akerlind B., Vene S., Lindquist L., Lundkvist A., Svensson L. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis // *Journal of Infectious Diseases*. 2008. V. 197, № 2. P. 266-269.
 25. Knapp S., Yee L.J., Frodsham A.J., Hennig B.J.W., Hellier S., Zhang L., Wright M., Chiamonte M., Graves M., Thomas H.C., Hill A.V.S., Thursz M.R. Polymorphisms in interferon-induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection: roles of MxA, OAS-1 and PKR // *Genes and Immunity*. 2003. V. 4, № 6. P. 411-419.
 26. Lim J.K., Lisco A., McDermott D.H., Huynh L., Ward J.M., Johnson B., Johnson H., Pape J., Foster G.A., Krysztof D., Follmann D., Stramer L., Margolis L.B., Murphy P.M. Genetic variation in OAS1 is a risk factor for initial infection with West Nile virus in man // *PLoS Pathogens*. 2009. V. 5, Issue 2. e1000321.
 27. Lin R.J., Yu H.P., Chang B.L., Tang W.C., Liao C.L., Lin Y.L. Distinct Antiviral Roles for Human 2',5'-Oligoadenylate Synthetase Family Members against Dengue Virus Infection // *Journal of Immunology*. 2009. Vol. 183. P. 8035-8043.
 28. Mashimo T., Lucas M., Simon-Chazottes D., Frenkiel M.P., Montagutelli X., Ceccaldi P.E., Deubel V., Guenet J.L., Despres P. A nonsense mutation in the gene encoding 2'-5'-oligoadenylate synthetase/L1 isoform is associated with West Nile virus susceptibility in laboratory mice // *PNAS*. 2002. V.99, № 18. P. 11555-11557.
 29. McGuigan F.E., Ralston S.H. Single nucleotide polymorphism detection: allelic discrimination using TaqMan // *Psychiatric Genetics*. 2002. Vol. 12, №3. P. 133-136.
 30. Nelson D.L. SNPs, linkage disequilibrium, human genetic variation and Native American culture // *Trends in Genetics*. 2001. Vol.17, №1. P.15-16.
 31. Pereygin A.A., Scherbik S.V., Zhulin I.B., Stockman M., Li Y., Brinton M.A. Positional cloning of the murine flavivirus resistance gene // *PNAS*. 2002. V. 99, № 14. P. 9322-9327.
 32. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular cloning: a laboratory manual (second edition)*. Cold Spring Harbor Laboratory Press. New York. 1989.
 33. Samuel C.E. Antiviral actions of interferons // *Clinical Microbiology Reviews*. 2001. V. 14, № 4. P. 778-809.
 34. Schork N.J., Fallin D., Lanchbury S. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology // *Clinical Genetics*. 2000. V.58. №4. P.250-264.
 35. Sobrino B., Brion M., Carracedo A. SNPs in forensic genetics: a review on SNP typing methodologies // *Forensic Science International*. 2005. Vol. 154, Issue 2-3. P. 181-194.
 36. Stark G.R., Kerr I.M., Williams B.R.G., Silverman R.H., Schreiber R.D. How cells respond to interferons // *Annu. Rev. Biochem.* 1998. V. 67. P. 227-264.