

ГЕНОМИКА.
ТРАНСКРИПТОМИКА

УДК 575.174:599.9

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ
ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИММУНОЗАВИСИМЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, В ПОПУЛЯЦИЯХ СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ

© 2015 г. А. А. Чередниченко^{1,2*}, Е. А. Трифонова^{1,2}, К. В. Вагайцева^{1,2}, А. В. Бочарова²,
А. М. Варзарь³, М. О. Раджабов^{4,5}, В. А. Степанов^{1,2}

¹Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, 634050

²Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томск, 634050

³Институт фтизиопульмонологии “Кирилл Драганиук”, Кишинев, MD 2025, Республика Молдова

⁴Аналитический центр коллективного пользования Дагестанского научного центра
Российской академии наук, Махачкала, 367001

⁵Дагестанский медицинский стоматологический институт, Махачкала, 367015

Поступила в редакцию 11.03.2015 г.

Принята к печати 15.05.2015 г.

Изучали распределение частот аллелей полиморфных вариантов генов, ассоциированных с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями, а также с регуляцией уровня иммуноглобулина Е и цитокинов в 26 популяциях Северной Евразии. Не обнаружено статистически значимой корреляции между значениями средней ожидаемой гетерозиготности по 44 полиморфным вариантам генов и климато-географическими факторами. Наблюдается кластеризация популяционных групп в соответствии с их принадлежностью к различным географическим регионам. Исследовали также, какова степень генетической дифференциации между популяциями и наблюдается ли селективная нейтральность полиморфизма генов. Показано значительное генетическое разнообразие и дифференциация популяций человека по изученным генам.

Ключевые слова: однонуклеотидные полиморфные маркеры, популяции Северной Евразии, генетическое разнообразие, иммунозависимые заболевания, климато-географические факторы.

PREVALENCE OF GENE POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH IMMUNITY-DEPENDANT DISEASES IN THE POPULATIONS OF NORTH EURASIA, by A. A. Cherednichenko^{1,2}, E. A. Trifonova^{1,2}, K. V. Vagaitseva^{1,2}, A. V. Bocharova², A. M. Varzari³, M. O. Radzhabov^{4,5}, V. A. Stepanov^{1,2} (¹National Research Tomsk State University, Tomsk, 634050 Russia; ²Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, 634050 Russia, *e-mail: anastasia.cherednichenko@medgenetics.ru; ³Institute of Phthisiopneumology “Chiril Draganiuc”, Chisinau, MD 2025, Republic of Moldova; ⁴Analytical Center for Collective Use, Daghestan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Makhachkala, 367001 Russia; ⁵Daghestan Medical Dental Institute, Makhachkala, 367015 Russia). The data on distribution of genetic diversity in gene polymorphisms associated with autoimmune and allergic diseases and with regulation of immunoglobulin E and cytokines levels in 26 populations of the Northern Eurasia is presented. Substantial correlation between the values of average expected heterozygosity by 44 gene polymorphisms with climatic and geographical factors has not been revealed. Clustering of population groups in correspondence with their geographic locations is observed. The degree of gene differentiation among populations and the selective neutrality of gene polymorphisms have been assessed. The results of our work evidence the substantial genetic diversity and differentiation of human populations by studied genes.

Keywords: single nucleotide polymorphisms, populations of the Northern Eurasia, genetic diversity, immune-dependent diseases, climatic and geographic factors.

DOI: 10.7868/S002689841506004X

Соотношение между различными типами активности иммунного ответа лежит в основе реализации иммунологических реакций на внешние

факторы. Нарушение баланса в регуляции типов иммунного ответа может способствовать развитию аллергических и аутоиммунных заболеваний. Реализация иммунного ответа, подверженность к развитию иммунозависимых заболеваний кон-

* Эл. почта: anastasia.cherednichenko@medgenetics.ru

тролируется генетически и связана с действием продуктов многих генов. Так, показана ассоциация полиморфных вариантов генов с астмой, рассеянным склерозом, болезнью Крона, псориазом и ревматоидным артритом [1–10]. В популяциях различного этнического происхождения проявляется значительная варибельность в частотах аллелей генетических маркеров [11–15]. Варибельность же по маркерам генов, регулирующих действие иммунного ответа, может быть причиной межэтнических различий в частотах встречаемости данной группы болезней [16]. В частности, показано, что афроамериканцы более чувствительны к действию аллергенов, чем американцы европейского происхождения [17–20].

В настоящей работе мы изучали генетическую структуру популяций на территории Северной Евразии по генам, ассоциированным с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями, а также с регуляцией уровня иммуноглобулина E и цитокинов. Чтобы проверить адаптивную значимость маркеров, ассоциированных с иммунозависимыми фенотипами, как это предполагается в гипотезе деканализации иммунного ответа в ходе расселения современного человека [17, 21], мы оценивали взаимосвязь между частотами аллелей, а также генетическим разнообразием по изученным нами однонуклеотидным заменам (SNP) и климато-географическими факторами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Изучали популяционные выборки из 26 этнических групп, общей численностью 1228 человек, проживающих на территории Восточной Европы (агульцы, бежтинцы, гагаузы, коми, марийцы, молдаване, русские, украинцы, цезы), Средней Азии (узбеки, казахи, киргизы), Сибири (алтайцы северные, алтайцы южные, буряты, кеты, тувинцы, хакасы, ханты, шорцы, эвенки) и Дальнего Востока (коряки, нивхи, удэгейцы, чукчи, якуты) (табл. 1).

Генотипирование проводили при помощи ПЦР в реальном времени и масс-спектрометрии MALDI-TOF, как описано ранее [22, 23]. Маркерами служили полиморфные варианты генов, которые мы выбирали, исходя из их ассоциации с иммунозависимыми заболеваниями, а также с регуляцией уровня секреции IgE и цитокинов (табл. 2).

Для статистического анализа данных использовали программы STATISTICA 7.0 и ARLEQUIN 3.11. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 . Генетическую дифференциацию популяций описывали при помощи анализа молекулярной дисперсии (AMOVA); степень связи полиморфных вариантов генов с климато-географическими факторами – при помощи коэффи-

циента корреляции Спирмена, а селективную нейтральность маркеров генов – теста Юинса-Ваттерсона [70]. Генетические взаимоотношения между исследованными популяциями анализировали методом главных компонент. Климатические показатели (среднегодовая температура, средняя температура наиболее теплого и холодного месяцев, разброс температур, среднегодовой уровень осадков, средняя относительная влажность) получены из базы данных Weatherbase (<http://www.weatherbase.com>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Генетическое разнообразие в популяционных выборках

Данные о распределении частот аллелей, генотипов, а также гетерозиготности выбранных полиморфных вариантов генов, ассоциированных с иммунозависимыми заболеваниями, приведены в Приложении (**см. дополнительные материалы на сайте www.molecbio.com/downloads/2015/6/supp_cherednichenko_rus.pdf**) и доступны по запросу у авторов. Частотное распределение генотипов не соответствует равновесию Харди-Вайнберга в 51 случае из 1144 распределений, что, однако, не превышает ожидаемого числа случайных отклонений от равновесия ($p < 0.05$). Не обнаружено накопления отклонений от равновесия отдельно по каждому локусу и в популяционных группах. При использовании поправки Бонферрони на множественные сравнения отклонение от равновесия осталось значимым лишь в четырех распределениях. Генетическая варибельность исследованных маркеров существенно варьирует в изученных популяциях. Минимальное значение средней ожидаемой гетерозиготности по 44 маркерам генов показано у коряков (0.34), максимальное – у узбеков (0.41). Корреляционный анализ частот аллелей генов по отношению к климато-географическим факторам указывает на статистически значимые связи (коэффициент Спирмена, $p < 0.05$) с абсолютной широтой (12 маркеров), абсолютной долготой (33 маркера), среднегодовой температурой (17 маркеров), температурой наиболее холодного месяца (27 маркеров), разбросом температур (27 маркеров) и среднегодовым уровнем осадков (26 маркеров) (рис. 1). Ни для одного из 44 изученных маркеров не найдено корреляции с температурой наиболее теплого месяца; не выявлено значимой корреляции средней ожидаемой гетерозиготности 44 маркеров с климато-географическими факторами.

Таблица 1. Антропологические и лингвистические характеристики изученных этнических групп

Этнос (N*)	Популяция (населенный пункт)	Языковая принадлежность (семья/группа)	Расовый и антропологический тип
Восточная Европа			
Агульцы (50)	Агульский район Республики Дагестан	Нахско-дагестанская/восточнолезгинская	Европеоидный (кавказионский)
Бежтинцы (45)	Бежтинский участок Республики Дагестан	Нахско-дагестанская/восточноцезская	Европеоидный (кавказионский)
Гагаузы (45)	с. Этулия, г. Конгаз Молдова	Алтайская/тюркская	Европеоидный (нижнедунайский)
Коми (45)	Республика Коми	Уральская/финно-угорская	Европеоидный (сублапоноидный)
Марийцы (50)	Республика Марий Эл	Уральская/финно-угорская	Европеоидный (сублапоноидный)
Молдаване (40)	с. Карагасани Молдова	Индоевропейская/романская	Европеоидный (нижнедунайский)
Русские (50)	г. Томск	Индоевропейская/славянская	Европеоидный (восточноевропейский)
Украинцы (50)	Украина	Индоевропейская/славянская	Европеоидный (восточноевропейский)
Цезы (45)	Цунтинский район Республики Дагестан	Нахско-дагестанская/западноцезская	Европеоидный (кавказионский)
Средняя Азия			
Узбеки (44)	г. Ош, г. Джалал-Абад Киргизия	Алтайская/тюркская	Европеоидный (памиро-иранский)
Казахи (50)	Казахстан	Алтайская/тюркская	Монголоидный (центральноазиатский и южносибирский)
Киргизы (50)	г. Ош, г. Бишкек, пос. Кегеты Киргизия	Алтайская/тюркская	Монголоидный (южносибирский)
Сибирь			
Алтайцы северные (50)	с. Турочак, г. Горно-Алтайск Республики Алтай	Алтайская/тюркская	Монголоидный (южносибирский)
Алтайцы южные (50)	с. Кулада Республики Алтай	Алтайская/тюркская	Монголоидный (центральноазиатский)
Буряты (50)	Курумканский район Республики Бурятия	Алтайская/монгольская	Монголоидный (центральноазиатский)
Кеты (44)	пос. Келлог Красноярского края	Енисейская	Уральский (енисейский)
Тувинцы (50)	г. Кызыл Республики Тыва	Алтайская/тюркская	Монголоидный (центральноазиатский)
Хакасы (50)	Аскизский район Республики Хакасия	Алтайская/тюркская	Уральский, Монголоидный (южносибирский)

Таблица 1. Окончание

Этнос (N*)	Популяция (населенный пункт)	Языковая принадлежность (семья/группа)	Расовый и антропологический тип
Ханты (45)	с. Казым Ханты-Мансийского автономного округа	Уральская/финно-угорская	Уральский
Шорцы (45)	Кемеровская обл.	Алтайская/тюркская	Монголоидный (уральский)
Эвенки (45)	с. Чара, с. Тунгокочен Забайкальского края	Алтайская/тунгусо-маньчжурская	Монголоидный (байкальский)
Дальний Восток			
Коряки (50)	Камчатский край	Чукотско-камчатская	Монголоидный (арктический)
Нивхи (45)	с. Москальво, с. Некрасовка Сахалинской области	Палеоазиатская/Нивхская	Монголоидный (сахалино-амурский)
Удэгейцы (45)	с. Красный Яр, с. Агзу Приморского края	Алтайская/тунгусо-маньчжурская	Монголоидный (байкальский)
Чукчи (50)	с. Лорино, с. Новое Чаплино, с. Сиреники Чукотского автономного округа	Чукотско-камчатская	Монголоидный (арктический)
Якуты (45)	с. Дюпся, с. Бяди Республики Саха (Якутия)	Алтайская/тюркская	Монголоидный (центральноазиатский)

* N – Объем выборки.

Оценка селективной нейтральности полиморфных вариантов генов

При использовании теста Юинса–Ваттерсона обнаружено 35 селективно-значимых ($p < 0.05$) и 9 селективно нейтральных локусов (rs144651842,

rs1800925, rs1801275, rs1805015, rs2104286, rs2381416, rs2476601, rs4986790, rs9888739) ($p > 0.05$) (рис. 2).

В наибольшей степени отклоняются от предсказаний гипотезы селективной нейтральности локусы rs2305480, rs2569190, rs907092, rs9303277



Рис. 1. Корреляция частот аллелей исследованных полиморфных вариантов генов с климатическими и географическими факторами. Представлено число локусов, у которых значение уровня значимости коэффициента корреляции Спирмена меньше 0,05.

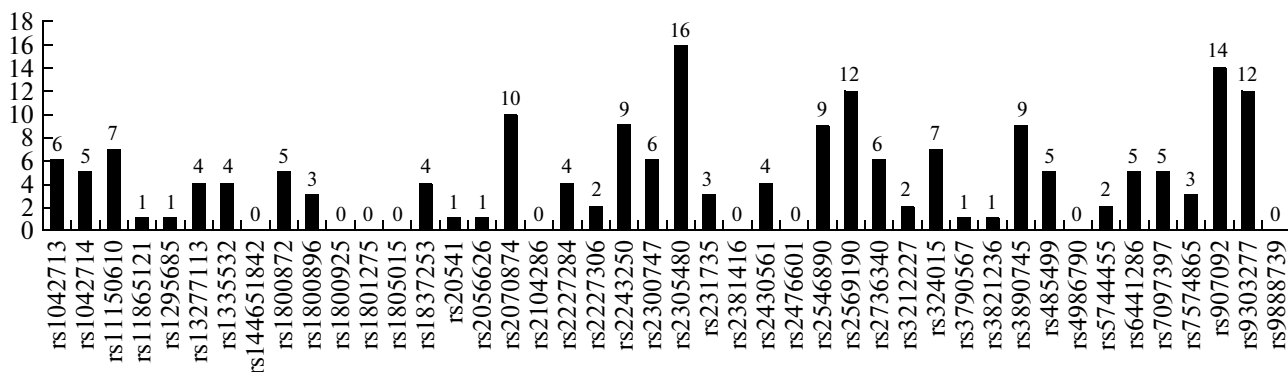


Рис. 2. Отклонение от гипотезы селективной нейтральности маркеров генов, ассоциированных с иммунозависимыми заболеваниями, в популяциях. Представлено число популяций, в которых значение уровня значимости теста Юинса-Ваттерсона меньше 0.05.

(отклонение выявлено в 16, 12, 14 и 12 из 26 популяционных выборках соответственно).

Генетическая дифференциация и межпопуляционные генетические взаимоотношения

Для оценки степени генетической дифференциации рассчитывали коэффициент F_{st} в тоталь-

ной выборке по исследованным маркерам (рис. 3). По всем локусам, за исключением локуса rs2305480, проявляется статистически значимая дифференциация ($p < 0.05$). Высокие значения генетической дифференциации характерны для локусов rs1335532 (0.1732), rs2070874 (0.1605), rs2243250 (0.1675), rs2300747 (0.1846) и rs6441286 (0.2307). Минимальное значение коэффициента F_{st} характерно для локуса rs2305480 (0.0029), мак-

Таблица 2. Характеристика исследованных маркеров генов

Ассоциированный клинический фенотип	Ген (SNP)
Астма	<i>ADRB2</i> (rs1042713) [24, 25], <i>IL13</i> (rs1800925) [26, 27], <i>IL4R</i> (rs1801275, rs1805015) [28, 29], <i>LOC105379121</i> , <i>TSLP</i> (rs1837253) [30, 31], <i>IL4</i> (rs2227284) [32], <i>IL8</i> (rs2227306) [33], <i>GSDMB</i> (rs2305480) [34], <i>RANBP6</i> , <i>GTF3AP1</i> (rs2381416) [31], <i>IL12B</i> (rs3212227) [35], <i>STAT6</i> (rs324015) [36]
Уровень секреции IgE	<i>ADRB2</i> (rs1042714) [37, 38], <i>IL13</i> (rs1295685, rs20541) [39–42], <i>CD14</i> (rs2569190) [43]
Системная красная волчанка	<i>ITGAM</i> (rs11150610, rs9888739) [44, 45], <i>FAM167A</i> , <i>BLK</i> (rs13277113, rs2736340) [45–47], <i>IFNG</i> (rs2430561) [48], <i>WDFY4</i> (rs7097397) [49]
Рассеянный склероз	<i>CLEC16A</i> (rs11865121) [50], <i>CD58</i> (rs1335532, rs2300747) [50–52], <i>LOC285626</i> (rs2546890) [51], <i>IL2RA</i> (rs2104286) [50, 53]
Ревматоидный артрит	<i>IL10</i> (rs1800872, rs1800896) [54–56], <i>NPM1P33</i> , <i>LOC105373844</i> (rs231735) [57], <i>PTPN22</i> (rs2476601) [58, 59], <i>MMEL1</i> (rs3890745) [58, 59], <i>STAT4</i> (rs7574865) [58, 60]
Уровень секреции интерлейкина	<i>TLR4</i> (rs4986790) [61]
Аллергия	<i>IL10</i> (rs1800896) [62]
Аллергический ринит	<i>IL4</i> (rs2070874) [63]
Системная склеродермия	<i>CD247</i> (rs2056626) [64, 65], <i>STAT4</i> (rs3821236) [64, 65]
Первичный билиарный цирроз	<i>IL12RB2</i> (rs3790567) [66, 67], <i>IL12A-AS1</i> (rs485499, rs6441286) [66–68], <i>IKZF3</i> (rs907092, rs9303277) [66, 67, 69]

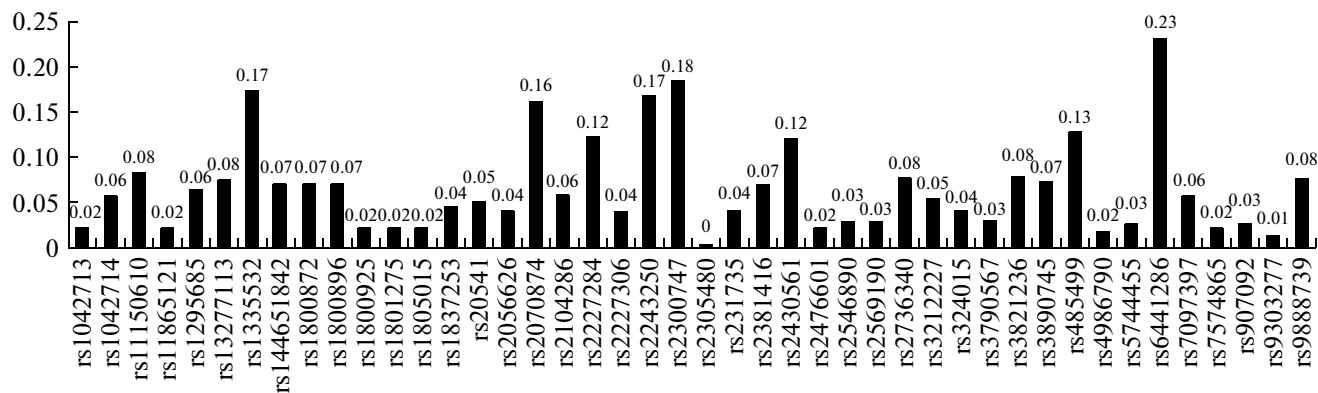


Рис. 3. Общая генетическая дифференциация по полиморфным вариантам генов, ассоциированных с иммунозависимыми заболеваниями.

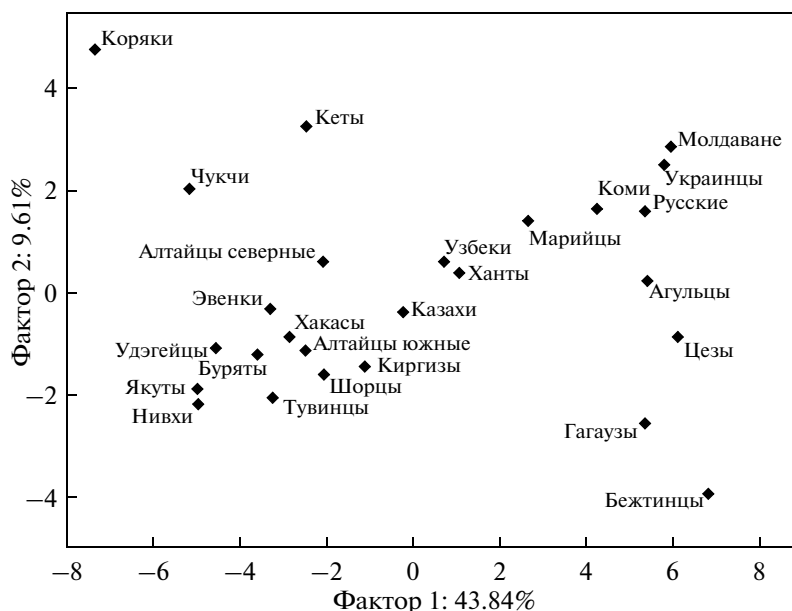


Рис. 4. Расположение популяционных групп в пространстве главных компонент по частотам аллелей полиморфных вариантов генов.

симальное — для локуса rs6441286 (0.2307). Общий уровень генетической дифференциации по 44 полиморфным вариантам генов составляет 0.0749 (7.5%).

Анализ межпопуляционных генетических взаимоотношений проводили методом главных компонент. Первые две главные компоненты частот аллелей в исследованных популяциях отвечают за 53.45% суммарной изменчивости (рис. 4). В целом, положение исследованных популяций в пространстве главных компонент отражает географическую локализацию, где первая компонента соответствует долготе. Эта закономерность подтверждается корреляцией значений первого фактора с долготой места сбора популяции (коэффициент Спирмена $p = 0.0000$). Интерпрета-

ция второй главной компоненты менее очевидна, поскольку по значению второго фактора не проявляется значимых корреляций ни с одной из климатических переменных, обнаруживается лишь тенденцию к корреляции с широтой ($p = 0.0897$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Географическая структурированность генетического разнообразия является, вероятно, наиболее общей закономерностью организации генофондов популяций человека и проявляется на любых, представительных по числу маркеров и числу исследованных популяций, массивах данных [16]. Эта закономерность фиксируется как

при анализе условно нейтральных систем генетических маркеров [15] и широких выборок полиморфных точек генома [16, 71], так и генов и маркеров, связанных общей биологической ролью, например генов, ассоциированных с многофакторными заболеваниями [11, 16]. Причиной корреляции генетической дифференциации популяций человека с географическими расстояниями является, вероятно, эволюционная история генофондов современных популяций, формировавшихся в ходе расселения человека в основном, под действием миграций, дрейфа генов и изоляции расстоянием [16]. В то же время отдельные участки генома или группы функционально взаимосвязанных генов могут характеризоваться отклонениями от условно нейтрального “географического” паттерна – в силу адаптивной значимости контролируемых ими фенотипов. Например, на некоторых популяциях мира показано, что частоты полиморфных вариантов генов, связанных с гомеостазом натрия, энергетическим метаболизмом и рядом других биологических функций, коррелируют с параметрами климата [72–75]. Иммунозависимые фенотипы являются одной из наиболее очевидных мишеней отбора, и в ряде работ зафиксирована связь между генетическим разнообразием в генах иммунной системы и потенциальными факторами отбора. Так, обнаружена положительная корреляция частот аллелей по полиморфизму гена *IL6* в популяциях России и мира с уровнем патогенной нагрузки [76], а также связь заболевания филяриоза с частотами аллелей гена алкогольдегидрогеназы (*ADH1B*) [77]. В одной из наших предыдущих работ мы показали, что генетическое разнообразие по маркерам генов, наиболее достоверно связанных с иммунозависимыми заболеваниями, может быть объяснено с позиций концепции деканализации иммунного ответа под действием естественного отбора при расселении современного человека [21]. Данные настоящей работы расширяют представления о структуре и возможных механизмах генетической дифференциации наследственной компоненты иммунозависимых фенотипов.

Таким образом, в нашей работе дана характеристика генофонда популяций Северной Евразии по спектру маркеров, связанных с иммунозависимым фенотипами. Показано отклонение отдельных генетических локусов от селективной нейтральности и связь частот аллелей с ключевыми климато-географическими параметрами, тогда как, в целом, генетическое разнообразие изученных популяций отражает их географические взаимоотношения.

Работа получила финансовую поддержку Российского фонда фундаментальных исследований (5-04-02442) и программы “Научный фонд им. Д.И. Менделеева Томского государственного университета”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ramasamy A., Kuokkanen M., Vedantam S., et al. 2012. Genome-wide association studies of asthma in population-based cohorts confirm known and suggested loci and identify an additional association near HLA. *PLoS One*. **7**, e444008.
2. Wan Y.I., Shrine N.R., Soler Artigas M., et al. 2012. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma. *Thorax*. **67**, 762–768.
3. Hirota T., Takahashi A., Kubo M., et al. 2011. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat. Genet.* **43**, 893–896.
4. Ferreira M.A., Matheson M.C., Duffy D.L., et al. 2011. Identification of *IL6R* and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. *Lancet*. **378**, 1006–1014.
5. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler D.A., Compston A., Sawcer S., et al. 2007. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N. Engl. J. Med.* **357**, 851–862.
6. Gourraud P.A., Sdika M., Khankhanian P., et al. 2013. A genome-wide association study of brain lesion distribution in multiple sclerosis. *Brain*. **136**, 1012–1024.
7. Raelson J.V., Little R.D., Ruether A., et al. 2007. Genome-wide association study for Crohn’s disease in the Quebec Founder Population identifies multiple validated disease loci. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **104**, 14747–14752.
8. Franke A., McGovern D.P., Barrett J.C., et al. 2010. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn’s disease susceptibility loci. *Nat. Genet.* **42**, 1118–1125.
9. Nair R.P., Duffin K.C., Helms C., et al. 2009. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with *IL-23* and *NF-kappaB* pathways. *Nat. Genet.* **41**, 199–204.
10. Okada Y., Terao C., Ikari K., et al. 2012. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat. Genet.* **44**, 511–516.
11. Adeyemo A., Rotimi C. 2010. Genetic variants associated with complex human diseases show wide variation across multiple populations. *Public Health Genomics*. **13**, 72–79.
12. Akey J.M., Eberle M.A., Rieder M.J., Carlson C.S., Shriver M.D., Nickerson D.A., Kruglyak L. 2004. Population history and natural selection shape patterns of genetic variation in 132 genes. *PLoS Biol.* **2**, e286.
13. Akey J.M., Zhang G., Zhang K., Jin L., Shriver M.D. 2002. Interrogating a high-density SNP map for signatures of natural selection. *Genome Res.* **12**, 1805–1814.
14. Hoffmann S.C., Stanley E.M., Cox E.D., et al. 2002. Ethnicity greatly influences cytokine gene polymorphism distribution. *Am. J. Transplant.* **2**, 560–567.
15. Степанов В.А. 2002. *Этногеономика населения Северной Евразии*. Томск: Печатная мануфактура.
16. Степанов В.А. 2010. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонафицированная медицина. *Acta Naturae*. **2**, 18–34.
17. Le Souëf P.N., Candelaria P., Goldblatt J. 2006. Evolution and respiratory genetics. *Eur. Respir. J.* **28**, 1258–1263.
18. Gold D.R., Rotnitzky A., Damokosh A.I., Ware J.H., Speizer F.E., Ferris B.G., Jr., Dockery D.W. 1993. Race

- and gender differences in respiratory illness prevalence and their relationship to environmental exposures in children 7 to 14 years of age. *Am. Rev. Respir. Dis.* **148**, 10–18.
19. Nelson D.A., Johnson C.C., Divine G.W., Strauchman C., Joseph C.L., Ownby D.R. 1997. Ethnic differences in the prevalence of asthma in middle class children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **78**, 21–26.
 20. Akinbami L.J., Moorman J.E., Bailey C., Zahran H.S., King M., Johnson C.A., Liu X. 2012. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001–2010. *NCHS Data Brief.* **94**, 1–8.
 21. Степанов В.А., Канделария П., Кхо С., Жанг Г., Трифонова Е.А., Симонова К.В., Бочарова А.В., Лайнг И.А., Хайден К., Баккер В., Бьеррегаард П., Линч Н., Хагель И., Маск А.У., Битлз А., Голдблатт Дж., Ле Сёф П. 2013. Деканализация иммунного ответа при расселении современного человека: связь генетического разнообразия в генах иммунной системы с климато-географическими факторами. *Мед. генетика.* **12**, 8–18.
 22. Степанов В.А., Трифонова Е.А. 2013. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом масс-спектрометрии MALDI-TOF: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека. *Молекуляр. биология.* **47**, 976–986.
 23. Степанов В.А., Трифонова Е.А., Симонова К.В., Чередниченко А.А. 2013. Вариабельность генов интерлейкина 4 и его рецептора в популяциях коренных народов Сибири. *Мед. генетика.* **12**, 38–40.
 24. Contopoulos-Ioannidis D.G., Manoli E.N., Ioannidis J.P. 2005. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* **115**, 963–972.
 25. Karam R.A., Sabbah N.A., Zidan H.E., Rahman H.M. 2013. Association between genetic polymorphisms of beta2 adrenergic receptors and nocturnal asthma in Egyptian children. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **23**, 262–266.
 26. Black S., Teixeira A.S., Loh A.X., Vinall L., Holloway J.W., Hardy R., Swallow D.M. 2009. Contribution of functional variation in the *IL13* gene to allergy, hay fever and asthma in the NSHD longitudinal 1946 birth cohort. *Allergy.* **64**, 1172–1178.
 27. Cui L., Jia J., Ma C.F., et al. 2012. *IL-13* polymorphisms contribute to the risk of asthma: a meta-analysis. *Clin. Biochem.* **45**, 285–288.
 28. Al-Muhsen S., Vazquez-Tello A., Alzaabi A., Al-Hajjaj M.S., Al-Jahdali H.H., Halwani R. 2014. *IL-4* receptor alpha single-nucleotide polymorphisms rs1805010 and rs1801275 are associated with increased risk of asthma in a Saudi Arabian population. *Ann. Thorac. Med.* **9**, 81–86.
 29. Pino-Yanes M., Corrales A., Cumplido J., et al. 2013. Assessing the validity of asthma associations for eight candidate genes and age at diagnosis effects. *PLoS One.* **8**, e73157.
 30. He J.Q., Hallstrand T.S., Knight D., et al. 2009. A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* **124**, 222–229.
 31. Torgerson D.G., Ampleford E.J., Chiu G.Y., et al. 2011. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat. Genet.* **43**, 887–892.
 32. Baye T.M., Butsch Kovacic M., Biagini Myers J.M., et al. 2011. Differences in candidate gene association between European ancestry and African American asthmatic children. *PLoS One.* **6**, e16522.
 33. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. 2006. Impact of *IL8* and *IL8-receptor alpha* polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections. *Clin. Mol. Allergy.* **4**, 2.
 34. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F., et al. 2010. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N. Engl. J. Med.* **363**, 1211–1221.
 35. Chen T., Liang W., Gao L., Wang Y., Liu Y., Zhang L., Zhang L. 2011. Association of single nucleotide polymorphisms in interleukin 12 (*IL-12A* and *-B*) with asthma in a Chinese population. *Hum. Immunol.* **72**, 603–606.
 36. Gao P., Mao X., Roberts M., et al. 2000. Variants of *STAT6* (signal transducer and activator of transcription 6) in atopic asthma. *J. Med. Genet.* **37**, 380–382.
 37. Qiu Y.Y., Zhang X.L., Yin K.S. 2006. Association between beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and total serum IgE in asthmatic patients of Chinese Han nationality. *Respiration.* **73**, 180–184.
 38. Dewar J.C., Wilkinson J., Wheatley A., et al. 1997. The glutamine 27 beta2-adrenoceptor polymorphism is associated with elevated IgE levels in asthmatic families. *J. Allergy Clin. Immunol.* **100**, 261–265.
 39. Bottema R.W., Reijmerink N.E., Kerkhof M., et al. 2008. Interleukin 13, *CD14*, pet and tobacco smoke influence atopy in three Dutch cohorts: the allergenic study. *Eur. Respir. J.* **32**, 593–602.
 40. Bottema R.W., Nolte I.M., Howard T.D., et al. 2010. Interleukin 13 and interleukin 4 receptor- α polymorphisms in rhinitis and asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **153**, 259–267.
 41. Sadeghnejad A., Karmaus W., Hasan Arshad S., Ewart S. 2007. *IL13* gene polymorphism association with cord serum immunoglobulin E. *Pediatr. Allergy Immunol.* **18**, 288–292.
 42. Granada M., Wilk J.B., Tuzova M., et al. 2012. A genome-wide association study of plasma total IgE concentrations in the Framingham Heart Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* **129**, 840–845.
 43. Choi W.A., Kang M.J., Kim Y.J., et al. 2012. Gene-gene interactions between candidate gene polymorphisms are associated with total IgE levels in Korean children with asthma. *J. Asthma.* **49**, 243–252.
 44. Graham R.R., Cotsapas C., Davies L., et al. 2008. Genetic variants near *TNFAIP3* on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet.* **40**, 1059–1061.
 45. Chung S.A., Taylor K.E., Graham R.R., et al. 2011. Differential genetic associations for systemic lupus erythematosus based on anti-dsDNA autoantibody production. *PLoS Genet.* **7**, e1001323.
 46. Ito I., Kawasaki A., Ito S., et al. 2009. Replication of the association between the *C8orf13-BLK* region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Rheum.* **60**, 553–558.
 47. Hom G., Graham R.R., Modrek B., et al. 2008. Association of systemic lupus erythematosus with *C8orf13-BLK* and *ITGAM-ITGAX*. *N. Engl. J. Med.* **358**, 900–909.

48. Kim K., Cho S.K., Sestak A., Namjou B., Kang C., Bae S.C. 2010. Interferon-gamma gene polymorphisms associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1247–1250.
49. Yang W., Shen N., Ye D.Q., et al. 2010. Genome-wide association study in Asian populations identifies variants in *ETSI* and *WDFY4* associated with systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet.* **6**, e1000841.
50. De Jager P.L., Jia X., Wang J., et al. 2009. Meta-analysis of genome scans and replication identify *CD6*, *IRF8* and *TNFRSF1A* as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat. Genet.* **41**, 776–782.
51. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium, Sawcer S., Hellenthal G., Pirinen M., Spencer C.C., et al. 2011. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* **476**, 214–219.
52. Patsopoulos N.A.; Bayer Pharma MS Genetics Working Group; Steering Committees of Studies Evaluating IFN β -1b and a CCR1-Antagonist; ANZgene Consortium; et al. 2011. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Ann. Neurol.* **70**, 897–912.
53. Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene), Bahlo M., Booth D.R., Broadley S.A., et al. 2009. Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. *Nat. Genet.* **41**, 824–828.
54. Ying B., Shi Y., Pan X., Song X., Huang Z., Niu Q., Cai B., Wang L. 2011. Association of polymorphisms in the human *IL-10* and *IL-18* genes with rheumatoid arthritis. *Mol. Biol. Rep.* **38**, 379–385.
55. Hee C.S., Gun S.C., Naidu R., Gupta E., Somnath S.D., Radhakrishnan A.K. 2007. Comparison of single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-10 gene promoter between rheumatoid arthritis patients and normal subjects in Malaysia. *Mod. Rheumatol.* **17**, 429–435.
56. Ates O., Hatemi G., Hamuryudan V., Topal-Sarikaya A. 2008. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene promoter polymorphisms in Turkish rheumatoid arthritis patients. *Clin. Rheumatol.* **27**, 1243–1248.
57. Gregersen P.K., Amos C.I., Lee A.T., et al. 2009. *REL*, encoding a member of the NF-kappaB family of transcription factors, is a newly defined risk locus for rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* **41**, 820–823.
58. Stahl E.A., Raychaudhuri S., Remmers E.F., et al. 2010. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat. Genet.* **42**, 508–514.
59. Orozco G., Viatte S., Bowes J., et al. 2014. Novel rheumatoid arthritis susceptibility locus at 22q12 identified in an extended UK genome-wide association study. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 24–30.
60. Lee Y.H., Woo J.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. 2010. Association between the rs7574865 polymorphism of *STAT4* and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol. Int.* **30**, 661–666.
61. Dhiman N., Ovsyannikova I.G., Vierkant R.A., Ryan J.E., Pankratz V.S., Jacobson R.M., Poland G.A. 2008. Associations between SNPs in toll-like receptors and related intracellular signaling molecules and immune responses to measles vaccine: preliminary results. *Vaccine.* **26**, 1731–1736.
62. Gaddam S.L., Priya V.H., Babu B.M., Joshi L., Venkatasubramanian S., Valluri V. 2012. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphism in allergic patients. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* **16**, 632–635.
63. Movahedi M., Amirzargar A.A., Nasiri R., et al. 2013. Gene polymorphisms of Interleukin-4 in allergic rhinitis and its association with clinical phenotypes. *Am. J. Otolaryngol.* **34**, 676–681.
64. Radstake T.R., Gorlova O., Rueda B., et al. 2010. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies *CD247* as a new susceptibility locus. *Nat. Genet.* **42**, 426–429.
65. Allanore Y., Saad M., Dieudé P., et al. 2011. Genome-wide scan identifies *TNIP1*, *PSORSIC1*, and *RHOB* as novel risk loci for systemic sclerosis. *PLoS Genet.* **7**, e1002091.
66. Hirschfield G.M., Liu X., Xu C., et al. 2009. Primary biliary cirrhosis associated with *HLA*, *IL12A*, and *IL12RB2* variants. *N. Engl. J. Med.* **360**, 2544–2555.
67. Liu X., Invernizzi P., Lu Y., Kosoy R., et al. 2010. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. *Nat. Genet.* **42**, 658–660.
68. Mells G.F., Floyd J.A., Morley K.I., C et al. 2011. Genome-wide association study identifies 12 new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis. *Nat. Genet.* **43**, 329–332.
69. Nakamura M., Nishida N., Kawashima M., et al. 2012. Genome-wide association study identifies *TNFSF15* and *POU2AF1* as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. *Am. J. Hum. Genet.* **91**, 721–728.
70. Excoffier L., Laval G., Schneider S. 2007. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. *Evol. Bioinform. Online.* **1**, 47–50.
71. HUGO Pan-Asian SNP Consortium, Abdulla M.A., Ahmed I., Assawamakin A., et al. 2009. Mapping Human Genetic Diversity in Asia. *Science.* **326**, 1541–1545.
72. Thompson E.E., Kuttub-Boulos H., Witonsky D., Yang L., Roe B.A., Di Rienzo A. 2004. *CYP3A* variation and the evolution of salt-sensitivity variants. *Am. J. Hum. Genet.* **75**, 1059–1069.
73. Hancock A.M., Clark V.J., Qian Y., Di Rienzo A. 2011. Population genetic analysis of the uncoupling proteins supports a role for *UCP3* in human cold resistance. *Mol. Biol. Evol.* **28**, 601–614.
74. Young J.H., Chang Y.P., Kim J.D., et al. 2005. Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion. *PLoS Genet.* **1**, e82.
75. Hancock A.M., Witonsky D.B., Alkorta-Aranburu G., et al. 2011. Adaptations to climate-mediated selective pressures in humans. *PLoS Genet.* **7**, e1001375.
76. Боринская С.А., Гуреев А.С., Орлова А.А., Санина Е.Д., Ким А.А., Гасемиан Родсари Ф., Ширманов В.И., Балановский О.П., Ребриков Д.В., Кошечкин А.В., Янковский Н.К. 2013. Распределение частот аллелей по полиморфизму –174G/C регуляторного участка гена интерлейкина 6 (*IL6*) в населении России и мира. *Генетика.* **49**, 113–124.
77. Боринская С.А., Янковский Н.К. 2013. Генетика и геномика человека. Популяции и этносы в пространстве и времени: эволюционные и медицинские аспекты. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* **17**, 930–942.