



Поступила 15.10.2015
Принята 10.07.2016

УДК 619:616.995.1
DOI: 10.12737/21667

Для цитирования:

Начева Л.В., Кутихин А.Г. Генетика восприимчивости к гельминтозам у человека // Российский паразитологический журнал. — М., 2016. — Т. 37. — Вып. 3. — С. 296–303

For citation:

Nacheva L. V., Kutikhin A. G. Genetics of susceptibility to human helminthiasis. Russian Journal of Parasitology, 2016, V. 37, Iss. 3, pp. 296–303

ГЕНЕТИКА ВОСПРИИМЧИВОСТИ К ГЕЛЬМИНТОЗАМ У ЧЕЛОВЕКА

Начева Л.В., Кутихин А.Г.

Кемеровская государственная медицинская академия, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, e-mail: kemsma@kemsma.ru

Реферат

Цель исследования — дать анализ имеющихся в литературе работ, посвященных изучению влияния генов хозяина на генетическую восприимчивость к гельминтозам и на особенности их патогенеза.

Проанализированы все работы за последнее время, посвященные влиянию генов хозяина на генетическую восприимчивость к гельминтозам и на особенности их патогенеза. Наиболее важными детерминантами влияния генов хозяина на генетическую восприимчивость к гельминтозам являются полиморфизмы генов *TAP* для эхинококкоза, варианты генных локусов *SM1* и *SM2* для шистосомоза и полиморфизмы генов *HLA* для всех трех рассмотренных в статье паразитарных болезней.

Ключевые слова: генетика, восприимчивость, гельминтозы, шистосомоз, эхинококкоз, анизакидоз, полиморфизм, иммунный ответ.

По данным ВОЗ, из 50 млн человек, ежегодно умирающих в мире, более чем у 16 млн причиной смерти являются инфекционные и паразитарные болезни [1]. Начиная с 1992 г., заболеваемость и смертность, связанные с паразитарными болезнями, в странах Африки, Азии, Америки, Австралии увеличились в 4 и более раз в сравнении со странами северной Европы (Швецией, Норвегией, Финляндией), при этом примерно 15% заболевших — дети до 14 лет [1].

Среди гельминтозов, распространенных в России и в прилегающих к ней странах Востока и Юго-Востока, наибольшее опасение вызывают трихинеллез, тениоз, описторхоз, аскаридоз, трихоцефалез, шистосомозы. В соответствии с докладом ВОЗ «Global estimates for health situation assessment and projection» [2], число зараженных шистосомозом лиц в 1990 г. составило 200 млн, число умирающих за 1 год — 200 тыс., число пораженных стран — 76, а число лиц, подверженных риску этого заболевания, — 500–600 млн.

В последние десятилетия в различных странах неоднократно проводились генетические исследования восприимчивости человека к заражаемости гельминтами. Они показали, что генетика хозяина является важной детерминантой риска развития и интенсивности инвазий, вызываемых гельминтами [3]. Доля генетических факторов в развитии гельминтозов варьирует от 0,21 до 0,44 [3]. Последние исследования свидетельствуют о влиянии вариантов генов иммунного ответа на риск инвазии гельминтами и об их роли в патогенезе гельминтозов. Более того, восприимчивость к одному из гельминтозов не полностью неза-



висима от восприимчивости к другому виду, и существуют как доказательства генетической восприимчивости к одиночным гельминтозам, так и общие генетические факторы, определяющие инфицирование сразу несколькими видами гельминтов (полигельминтоз) [19].

Выявление соответствующих генных маркеров способствует раскрытию эпидемиологии, патогенеза гельминтозов и устойчивости к их возбудителям [3]. Развитие методов генетической эпидемиологии путем использования последней информации по генетическому картированию совместно с возрастающей доступностью нуклеотидных последовательностей генов-кандидатов привело к существенным успехам в идентификации роли генов хозяина в развитии человеческого шистосомоза [4]. Сканирование генома человека выявило локус на длинном плече 5 хромосомы (5q31-q33), ответственный за контроль интенсивности инвазии, вызываемой *Schistosoma mansoni*, и локусы на 1 и 13 хромосомах, контролирующие интенсивность заражения, вызываемой *Ascaris lumbricoides*, хотя участвующие в этом процессе гены еще не идентифицированы [3]. Обнаружены доказательства генетического контроля патогенеза заболевания, вызываемого *S. mansoni*, и описана связь его с регионом, содержащим ген субъединицы 1 рецептора к гамма-интерферону (IFN- γ R1) [3]. Также обсуждается возможность генетического контроля патогенеза филяриатозов, хотя информации об этом недостаточно. Ассоциативные исследования обеспечили доказательства участия главного комплекса гистосовместимости в контроле патогенеза шистосомоза и онхоцеркоза [3].

Исследование жителей Бразилии показало, что восприимчивость человека к инвазии, вызываемой *S. mansoni*, контролируется локусом *SM1*, расположенным на длинном плече 5 хромосомы (5q31-q33) [5]. Этот локус кодирует цитокины, регулирующие развитие Т-хелперов (IL-4, IL-5, IL-13). Было установлено, что паразит-специфичные Т-лимфоциты у восприимчивых субъектов продуцировали в 1000 раз меньший объем IL-4 и IL-5, чем аналогичные Т-клетки резистентных субъектов, при этом уровень синтезированного ими γ -IFN был приблизительно идентичным [5]. Паразит-специфичные Т-клетки восприимчивых субъектов были по своей сути Т-хелперами 1 типа (Th1) или Th0/1, в то время как паразит-специфичные Т-клетки резистентных субъектов принадлежали ко 2 типу (Th2) или к промежуточному типу Th0/2 [5]. Соответственно, локус *SM1* контролирует дифференцировку Т-хелперов. На данный момент изучается непосредственная роль полиморфизмов в этих генах [5]. Так, гомозиготность по аллелю А промотора гена *IL-13* чаще наблюдалась у пациентов с печеночным фиброзом [13], а полиморфизм rs1800925 в промоторе этого же гена повышает восприимчивость к шистосомозу, причем аддитивно с полиморфизмом rs324013 гена *STAT6*, также вовлеченного в Th2-опосредованный иммунный ответ [17]. Анализ показал, что эти полиморфизмы влияют на присоединение транскрипционных факторов. Согласно работе Kouriba с соавт. [21], аллели С по полиморфизму *IL-13-1055C/T* и аллель А по полиморфизму *IL-13-591A/G* повышают риск развития шистосомозов, в то время как генотип *IL-13-1055T/T* обладает протективным эффектом за счет повышения уровня генной транскрипции. Кроме того, по данным Ellis с соавт. [18], полиморфизмы гена *IL-5* rs4143832 (находится в 3'-нетранслируемом регионе гена) и rs17690122 также повышают восприимчивость к шистосомозу, при этом наследуясь сцепленно, в среднем инфицировались значительно в меньшей степени, чем люди с другими генотипами. Стоит отметить, что полиморфизмы промоторов гена *IL-10* (позиции -1082, -819 и -592) не влияют на восприимчивость к шистосомозу и на степень фиброза [22].

Шистосомы не вызывают активно манифестирующих клинических синдромов у большинства инвазированных, в то время как у небольшой доли развивается перипортальный фиброз (ППФ), который может привести к смерти. Он появляется в результате аномального депонирования белков межклеточного матрикса в перипортальных пространствах, что вызывает хроническое воспаление, инициируемое яйцами и антигенами шистосом. Образование белков межклеточного матрикса регулируется рядом цитокинов, включая γ -IFN [10]. Работа, проведенная в Судане, показала, что на развитие тяжелого печеночного фиброза, вызванного *S. mansoni*, влияют варианты генетического локуса *SM2* [6]. Он картирован на длинном плече 6 хромосомы (6q22-q23) и тесно связан с геном *IFN- γ R1*, кодирующим рецептор антифиброгенного цитокина гамма-интерферона. В результате наблюдений было выявлено, что частота аллеля А по локусу *SM2* составила 16%. У мужчин и женщин с го-



мозиготным генотипом по данному аллелю, а также у мужчин-гетерозигот пенетрантность составляла 50% после 9, 14 и 19 лет проживания в данном регионе соответственно [6]. В то же время для остальных субъектов пенетрантность оставалась на уровне 2% даже после 20 лет экспозиции. Это позволило предположить, что ген *IFN- γ R1* является одним из основных кандидатов на роль контроллера аномального фиброза, наблюдаемого при гельминтозах. Данная гипотеза была подтверждена в работе Blanton с соавт. [15], которые выявили связь между полиморфизмом rs1327475, локализованным в *IFN- γ R1*, полиморфизмом rs2243250 промотора гена *IL-4*, и высоким риском развития сильного печеночного фиброза. Таким образом, генетические локусы *SM1* и *SM2* контролируют предрасположенность человека к шистосомозу. Zinn-Justin с соавт. [9] показали, что регионы 1p21-q23 (результаты независимы от локуса 5q31-q33) и 6p21-q21 (результаты находятся во взаимодействии с локусом 5q31-q33), возможно, также ответственны за регуляцию интенсивности инвазии *S. mansoni*.

По данным Chevillard с соавт. [10], полиморфизм *γ -IFN_2109A/G* ассоциирован с повышенным риском развития ППФ, в то время как полиморфизм *γ -IFN_3810 G/A* связан с меньшей вероятностью развития ППФ [10]. Данные полиморфизмы модифицируют мРНК *γ -IFN*. Эти наблюдения поддерживают гипотезу о том, что экспрессия *γ -IFN* и последующая передача сигнала играют критическую роль в контроле ППФ, связанного с человеческими печеночными шистосомозами.

В то же время Kariuki с соавт. [8] и King с соавт. [11] не выявили роли наследственности в развитии ассоциированного с шистосомозами фиброза среди населения Кении, что контрастирует с находками Dessein с соавт. [6]. Наиболее важное отличие, по мнению авторов, возможно, заключается в том, что частота подобного фиброза в Судане выше приблизительно в 10 раз, и это могло помешать выявить сильный генетический компонент развития этой патологии [8]. Кроме того, эти две популяции также различаются в длительности эволюционной экспозиции *S. mansoni*. Суданское население было экспонировано лишь недавно (1–2 поколения), в то время как кенийская популяция проживает в этой области на протяжении значительно большего числа поколений, что могло привести к развитию у шистосом адаптивных генных вариантов, способствующих их устойчивости к традиционным противопаразитарным факторам иммунного ответа. Это открывает перспективы новых селекционных взаимоотношений в системе паразит-хозяин.

Dessein с соавт. [14] пришли к выводу, что иммунитет против шистосом включает в себя антиинфекционный иммунитет, который в основном оказывает свое действие на личинки, находящиеся в коже, и иммунитет против заболевания, который контролирует аномальный фиброз в тканях, инвазированных яйцами шистосом. Антиинфекционный иммунитет является Th2-зависимым и контролируется локусом *SM1*. Мутации по гену *IL-13*, снижающие или повышающие выработку одноименного белка, также играют роль в генетическом контроле антиинфекционного иммунитета, поскольку IL-13 способен активировать Th2 в коже и мобилизовать эозинофилы в тканях. Напротив, защита против печеночного фиброза зависит от *γ -IFN* и управляется локусом *SM2*. Мутации, модулирующие генную транскрипцию *γ -IFN*, ассоциированы с различной восприимчивостью к заболеванию, что связано с высокой антифиброгенной активностью *γ -IFN*. Кроме того, авторы пришли к выводу, что полиморфизмы rs9402373 и rs12526196 гена *CTGF* (connective tissue growth factor) который, напротив, кодирует образование фиброгенных молекул, ассоциирован с тяжелым печеночным фиброзом, вызываемым *S. japonicum* или *S. mansoni*. Эти варианты влияют на присоединение транскрипционных факторов и могут изменять генную экспрессию или стабильность транскриптов [20].

В исследовании, проводимом McManus с соавт. [7], для выявления возможных связей между генетическими факторами хозяина и появлением печеночного фиброза вследствие инвазии, вызываемой *S. japonicum*, у населения острова Цзишан (озеро Поянь, Южный Китай) были определены аллели HLA II класса. Данный регион эндемичен для японского шистосомоза. Два аллеля HLA-DRB1, HLA-DRB1*0901 и *1302, и два аллеля HLA-DQB1, HLA-DQB1*0303 и *0609, были ассоциированы с восприимчивостью к фиброзу. Аллели DRB1*0901-DQB1*0303 и DRB1*1302-DQB1*0609 находятся в состоянии сцепленного наследования и были широко распространены среди изученного населения. Напротив, алле-



ли HLA-DRB1*1501 и HLA-DQB1*0601 были связаны с резистентностью к гепатоспленальному фиброзу. Более того, аллели DQB1*0303 и DRB1*0901 не повышали восприимчивость в присутствии DQB1*0601, что показывает доминирование DQB1*0601 над DQB1*0303 и DRB1*0901.

Таким образом, существуют как положительные, так и отрицательные связи между гаплотипами главного комплекса гистосовместимости II класса HLA-DRB1 и HLA-DQB1 и риском развития печеночного фиброза вследствие шистосомоза. Кроме того, гаплотипы HLA-DRB1*1101-DQA1*0501-DQB1*0301 и HLA-DRB1*1501-DRB5*0101 связаны с защитой и восприимчивостью к I стадии фиброза соответственно, в то время как гаплотип HLA-DPA1*0103 -DPB1*0201 ассоциирован с защитой от II и III стадий сильного фиброза [12]. Авторы этой работы не выявили ассоциации между гаплотипами HLA-B DNA и заболеванием. Очевидно, что молекулы HLA II класса играют определенную роль в предотвращении или прототировании фибротических изменений печени после откладки яиц шистосомами. Более того, наблюдается тенденция внутри генов HLA II класса к ассоциации аллелей HLA-DR-DQ с защитой от ранних изменений при печеночном фиброзе, в то время как аллели HLA-DP связаны с защитой от поздней стадии фиброза или сильного гепатоспленального шистосомоза.

Можно провести важные параллели между иммунобиологией аллергии и астмы и восприимчивостью человека к гельминтам [16]. Гиперэкспрессия генов, регулирующих Th-2-опосредованный иммунный ответ, особенно *IL13* и *STAT6*, повышает риск развития астмы и аллергии, но снижает интенсивность инвазии *Ascaris* и *Schistosoma*. Таким образом, эндемическая экспозиция человека паразитическими червями может быть одной из эволюционных сил отбора генетических вариантов, вызывающих развитие астмы и аллергии [16].

Как становится ясно по кальцифицированным участкам повреждения печени, часто встречающимся у пациентов из эндемичных регионов, метацестоды *Echinococcus multilocularis* развиваются лишь у небольшого числа людей, инвазированных паразитом [23]. Толерантность к *E. multilocularis* отчасти зависит от характеристик паразита (особенно от углеводных антигенов на пластинчатом слое), а отчасти — от противовоспалительных (толерогенных) цитокинов IL-10 и TGF- β [27]. Генетические детерминанты восприимчивости к инвазии *E. multilocularis* более четко видны у человека, чем на мышиных моделях [23]. Генотип Thr/Thr по 665 кодону гена *TAP2*, кодирующего белок-транспортер, ассоциированный с процессингом антигенов, более часто встречался у больных альвеолярным эхинококкозом, чем у контрольной группы, в то время как гетерозиготный генотип (Thr/Ala) напротив, был связан с протективным эффектом [29]. Гетерозиготные генотипы по 637 кодону гена *TAP1* (Asp/Gly) и по 379 кодону гена *TAP2* (Ile/Val) были ассоциированы с повышенной восприимчивостью к пузырьному эхинококкозу, в то время как гомозиготные генотипы (Gly/Gly и Ile/Ile соответственно) имели протективный эффект [32]. Кроме того, генотип Thr/Thr был более распространен у больных с запущенной инвазией в сравнении с остальными пациентами и контрольной группой независимо от статуса HLA [29]. Наличие полиморфного аллеля Val (A4889G) 7 экзона гена *CYP1A1*, кодирующего один из цитохромов P450, у людей, зараженных *E. granulosus* с генотипом G1 (обычно овечий штамм), служило фактором риска развития клинической формы гранулезного эхинококкоза [30]. Показана значимая связь между полиморфизмами HLA и клиническими проявлениями альвеолярного эхинококкоза [23]. Спонтанная продукция IL-10 и индуцируемая продукция IL-5 и γ -IFN у пациентов с альвеолярным эхинококкозом была выше у носителей гаплотипа HLA DR3+DQ2+, также была обнаружена спонтанная продукция TNF у больных альвеолярным эхинококкозом носителей гаплотипа HLA DR3+, DQ2+ B8+ [25]. Восприимчивость к альвеолярному эхинококкозу также ассоциирована с аллелем HLA-DRB1*040x, в то время как аллель HLA-DRB1*0701 повышает устойчивость к инвазии метацестодами *E. multilocularis* [24]. Аллель HLA-DRB1*11 связан с пониженным риском развития заболевания, аллель HLA-DQB1*02 более часто встречался у пациентов с прогрессирующим заболеванием в сравнении с пациентами с регрессирующей болезнью [26].

Таким образом, HLA-DRB1*11 может обеспечивать защиту против альвеолярного эхинококкоза, а HLA-DQB1*02 может показывать риск прогрессирования заболевания [26]. В работе Yalcin с соавт. [31] аллель HLA-DR15 был связан с повышенным риском развития



инвазии, вызываемой *E. granulosus*, в то время как аллели HLA-B18 и HLA-DR1 были ассоциированы с устойчивостью к этому заболеванию, а аллель HLA-DR11 — с благоприятным прогнозом при лечении. У пациентов с легочной формой гидатидного эхинококкоза чаще встречался аллель HLA-B44, у пациентов с печеночной формой — аллель HLA-DR15 [31]. Эти результаты позволяют предположить, что характеристики HLA хозяина могут влиять на иммуноопосредованные механизмы и на течение альвеолярного эхинококкоза у людей; специфические антигенные компоненты *E. multilocularis* могут влиять на секрецию цитокинов (преимущественно типа Th2), определяемую генетикой хозяина [25].

Кроме того, анализ данных HLA среди пациентов с анизакиозом выявил ассоциацию аллелей DRB1*1502 и DRB1*0404 с повышенной восприимчивостью к этому заболеванию [28]. Анализ гаплотипических частот показал, что гаплотип DRB1*1502-DQB1*0601 значительно выше встречается у пациентов с гиперчувствительностью к *Anisakis simplex* в сравнении с контрольной популяцией из этого же региона [28]. Можно предположить, что этот гаплотип может быть принят как фактор восприимчивости и гиперчувствительности к антигенам *A. simplex* [28].

Таким образом, очевидно, что генетические факторы хозяина играют важную роль в восприимчивости к паразитарным заболеваниям и особенностям их патогенеза, в особенности полиморфизмы генов *TAP* для эхинококкоза, варианты генных локусов *SM1* и *SM2* для шистосомоза и полиморфизмы генов *HLA* для всех трех рассмотренных паразитозов.

Литература

1. Прохоров Б.Б. Состояние здоровья населения России. Россия в окружающем мире: аналитический ежегодник. — М.: МНЭПУ, 1998. — С. 82–100.
2. Global Estimates for Health Situation Assessment and Projections. — Geneva: WHO, 1990.
3. Quinell R.J. Genetics of susceptibility to human helminth infection // *Int. J. Parasitol.* — 2003. — V. 33. — P. 1219–1231.
4. Abel L., Marquet S., Chevillard C. et al. Genetic predisposition to bilharziasis in humans: research methods and application to the study of *Schistosoma mansoni* infection. // *J. Soc. Biol.* — 2000. — V. 194. — P. 15–18.
5. Rodrigues V.Jr., Piper K., Couissinier-Paris P. et al. Genetic control of schistosome infections by the SM1 locus of the 5q31-q33 region is linked to differentiation of type 2 helper T lymphocytes. // *Infect. Immunol.* — 1999. — V. 67. — P. 4689–4692.
6. Dessein A.J., Hillaire D., Elwali N. E. et al. 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.* — 1999. — V. 65. — P. 709–721.
7. McManus D.P., Ross A.G., Williams G.M. et al. HLA class II antigens positively and negatively associated with hepatosplenic schistosomiasis in a Chinese population // *Int. J. Parasitol.* — 2001. — V. 31. — P. 674–680.
8. Kariuki H.C., Mbugua G., Magak P. et al. Prevalence and familial aggregation of schistosomal liver morbidity in Kenya: evaluation by new ultrasound criteria // *J. Infect. Dis.* — 2001. — V. 183. — P. 960–966.
9. Zinn-Justin A., Marquet S., Hillaire D. et al. Genome search for additional human loci controlling infection levels by *Schistosoma mansoni*. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2001. — V. 65. — P. 754–758.
10. Chevillard C., Moukoko C. E., Elwali 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.* — 2003. — V. 171. — P. 5596–5601.
11. King C.H., Blanton R.E., Muchiri E.M. et al. Low heritable component of risk for infection intensity and infection-associated disease in urinary schistosomiasis among Wadigo village populations in Coast Province, Kenya. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2004. — V. 70. — P. 57–62.
12. Hirayama K., Chen H., Kikuchi M. et al. 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.* — 1999. — V. 53. — P. 269–274.
13. Hirayama K. Immunogenetic analysis of post-schistosomal liver fibrosis // *Parasitol. Int.* — 2004. — V. 53. — P. 193–196.
14. Dessein A., Kouriba B., Eboumbou C. et al. Interleukin-13 in the skin and interferon-gamma in the liver are key players in immune protection in human schistosomiasis. // *Immunol. Rev.* — 2004. — V. 201. — P. 180–190.
15. Blanton R. E., Salam E. A., Ehsan A. et al. Schistosomal hepatic fibrosis and the interferon gamma



receptor: a linkage analysis using single-nucleotide polymorphic markers // Eur. J. Hum. Genet. — 2005. — V. 13. — P. 660–668.

16. Hopkin J. Immune and genetic aspects of asthma, allergy and parasitic worm infections: evolutionary links. // Parasite Immunol. — 2009. — V. 31. — P. 267–273.

17. He H., Isnard A., Kouriba B. et al. A STAT6 gene polymorphism is associated with high infection levels in urinary schistosomiasis. // Genes Immun. — 2008. — V. 9. — P. 195–206.

18. Ellis M.K., Zhao Z.Z., Chen H.G. et al. Analysis of the 5q31-q33 locus shows an association between single nucleotide polymorphism variants in the IL-5 gene and symptomatic infection with the human blood fluke, *Schistosoma japonicum*. // J. Immunol. — 2007. — V. 179. — P. 8366–8371.

19. Ellis M.K., Raso G., Li Y.S. et al. Familial aggregation of human susceptibility to co- and multiple helminth infections in a population from the Poyang Lake region, China. // Int. J. Parasitol. — 2007. — V. 37. — P. 1153–1161.

20. Dessein A., Chevillard C., Arnaud V. et al. Variants of CTGF are associated with hepatic fibrosis in Chinese, Sudanese, and Brazilians infected with schistosomes. // J. Exp. Med. — 2009. — V. 26. — P. 2321–2328.

21. Kouriba B., Chevillard C., Bream J. H. et al. Analysis of the 5q31-q33 locus shows an association between IL13-1055C/T IL-13-591A/G polymorphisms and *Schistosoma haematobium* infections. // J. Immunol. — 2005. — V. 174. — P. 6274–6281.

22. Abbas O.M., Abdel-Rahman M.H., Omar N.A. et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms in hepatitis C patients with and without *Schistosoma mansoni* co-infection. // Liver Int. — 2009. — V. 29. — P. 1422–1430.

23. Vuitton D.A., Zhang S.L., Yang Y. et al. Survival strategy of *Echinococcus multilocularis* in the human host. // Parasitol. Int. — 2006. — V. 55. — P. 51–55.

24. Li F., Shi Y., Shi D. Association of HLA-DRB1 allele and the susceptibility to alveolar echinococcosis in the west of China. // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2000. — V. 80. — P. 414–416.

25. Godot V., Harraga S., Beurton I. et al. Resistance/susceptibility to *Echinococcus multilocularis* infection and cytokine profile in humans. II. Influence of the HLA B8, DR3, DQ2 haplotype. // Clin. Exp. Immunol. — 2000. — V. 121. — P. 491–498.

26. Eiermann T.H., Bettens F., Tiberghien P. et al. HLA and alveolar echinococcosis // Tissue Antigens. — 1998. — V. 52. — P. 124–129.

27. Vuitton D.A., Mantion G., Bartholomot B. et al. Parasite-host relationships and treatment. // Bull. Acad. Natl. Med. — 2008. — V. 192. — P. 1103–1116.

28. Sánchez-Velasco P., Mendizábal L., Antón E. M. et al. Association of hypersensitivity to the nematode *Anisakis simplex* with HLA class II DRB1*1502-DQB1*0601 haplotype. // Hum. Immunol. — 2000. — V. 61. — P. 314–319.

29. Zhang S., Penforis A., Harraga S. et al. Polymorphisms of the TAP1 and TAP2 genes in human alveolar echinococcosis. // Eur. J. Immunogenet. — 2003. — V. 30. — P. 133–139.

30. Lukmanova G.I., Gumerov A.A., Balalov F.S. et al. Associations of the genotypes of the CYP1A1 gene with predisposition to hydatid disease caused by *Echinococcus granulosus* strain G1. // Med. Parazitol. (Mosk). — 2008. — V. 3. — P. 17–19.

31. Yalcin E., Kiper N., Tan C. et al. The role of human leucocyte antigens in children with hydatid disease: their association with clinical condition and prognosis // Parasitol. Res. — 2010. — V. 106. — P. 795–800.

32. Kiper N., Gerçeker F., Utine E. et al. TAP1 and TAP2 gene polymorphisms in childhood cystic echinococcosis. // Parasitol. Int. — 2010. — V. 59. — P. 283–285.

References

1. Prokhorov B.B. *Sostoyaniye zdorov'ya naseleniya Rossii. Rossiya v okruzhayushhem mire: analiticheskiy ezhegodnik*. [The health status of the population of the Russian Federation. Russia in the outside world: analytical yearbook]. M., 1998, pp. 82–100.

2. Global Estimates for Health Situation Assessment and Projections. Geneva, WHO, 1990.

3. Quinell R.J. Genetics of susceptibility to human helminth infection. Int. J. Parasitol., 2003, vol. 33, pp. 1219–1231.

4. Abel L., Marquet S., Chevillard C. et al. Genetic predisposition to bilharziasis in humans: research methods and application to the study of *Schistosoma mansoni* infection. J. Soc. Biol., 2000, vol. 194, pp. 15–18.

5. Rodrigues V. Jr., Piper K., Couissinier-Paris P. et al. Genetic control of schistosome infections by the SM1 locus of the 5q31-q33 region is linked to differentiation of type 2 helper T lymphocytes. Infect. Immunol., 1999, vol. 67, pp. 4689–4692.

6. Dessein A.J., Hillaire D., Elwali N. E. et al. 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., 1999, vol. 65, pp. 709–721.

7. McManus D.P., Ross A. G., Williams G. M. et al. HLA class II antigens positively and negatively



associated with hepatosplenic schistosomiasis in a Chinese population. *Int. J. Parasitol.*, 2001, vol. 31, pp. 674–680.

8. Kariuki H.C., Mbugua G., Magak P. et al. Prevalence and familial aggregation of schistosomal liver morbidity in Kenya: evaluation by new ultrasound criteria. *J. Infect. Dis.*, 2001, vol. 183, pp. 960–966.

9. Zinn–Justin A., Marquet S., Hillaire D. et al. Genome search for additional human loci controlling infection levels by *Schistosoma mansoni*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2001, vol. 65, pp. 754–758.

10. Chevillard C., Moukoko C.E., Elwali 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.*, 2003, vol. 171, pp. 5596–5601.

11. King C.H., Blanton R.E., Muchiri E.M. et al. Low heritable component of risk for infection intensity and infection-associated disease in urinary schistosomiasis among Wadigo village populations in Coast Province, Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2004, vol. 70, pp. 57–62.

12. Hirayama K., Chen H., Kikuchi M. et al. 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*, 1999, vol. 53, pp. 269–274.

13. Hirayama K. Immunogenetic analysis of post-schistosomal liver fibrosis. *Parasitol. Int.*, 2004, vol. 53, pp. 193–196.

14. Dessein A., Kouriba B., Eboumbou C. et al. Interleukin-13 in the skin and interferon-gamma in the liver are key players in immune protection in human schistosomiasis. *Immunol. Rev.*, 2004, vol. 201, pp. 180–190.

15. Blanton R.E., Salam E.A., Ehsan A. et al. Schistosomal hepatic fibrosis and the interferon gamma receptor: a linkage analysis using single-nucleotide polymorphic markers. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2005, vol. 13, pp. 660–668.

16. Hopkin J. Immune and genetic aspects of asthma, allergy and parasitic worm infections: evolutionary links. *Parasite Immunol.*, 2009, vol. 31, pp. 267–273.

17. He H., Isnard A., Kouriba B. et al. A STAT6 gene polymorphism is associated with high infection levels in urinary schistosomiasis. *Genes Immun.*, 2008, vol. 9, pp. 195–206.

18. Ellis M.K., Zhao Z.Z., Chen H.G. et al. Analysis of the 5q31 33 locus shows an association between single nucleotide polymorphism variants in the IL-5 gene and symptomatic infection with the human blood fluke, *Schistosoma japonicum*. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, pp. 8366–8371.

19. Ellis M.K., Raso G., Li Y.S. et al. Familial aggregation of human susceptibility to co- and multiple helminth infections in a population from the Poyang Lake region, China. *Int. J. Parasitol.*, 2007, vol. 37, pp. 1153–1161.

20. Dessein A., Chevillard C., Arnaud V. et al. Variants of CTGF are associated with hepatic fibrosis in Chinese, Sudanese, and Brazilians infected with schistosomes. *J. Exp. Med.*, 2009, vol. 26, pp. 2321–2328.

21. Kouriba B., Chevillard C., Bream J. H. et al. Analysis of the 5q31-q33 locus shows an association between IL13-1055C/T/IL-13-591A/G polymorphisms and *Schistosoma haematobium* infections. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, pp. 6274–6281.

22. Abbas O.M., Abdel–Rahman M. H., Omar N. A. et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms in hepatitis C patients with and without *Schistosoma mansoni* co-infection. *Liver Int.*, 2009, vol. 29, pp. 1422–1430.

23. Vuitton D.A., Zhang S.L., Yang Y. et al. Survival strategy of *Echinococcus multilocularis* in the human host. *Parasitol. Int.*, 2006, vol. 55, pp. 51–55.

24. Li F., Shi Y., Shi D. Association of HLA-DRB1 allele and the susceptibility to alveolar echinococcosis in the west of China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2000, vol. 80, pp. 414–416.

25. Godot V., Harraga S., Beurton I. et al. Resistance/susceptibility to *Echinococcus multilocularis* infection and cytokine profile in humans. II. Influence of the HLA B8, DR3, DQ2 haplotype. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000, vol. 121, pp. 491–498.

26. Eiermann T. H., Bettens F., Tiberghien P. et al. HLA and alveolar echinococcosis. *Tissue Antigens*, 1998, vol. 52, pp. 124–129.

27. Vuitton D.A., Manton G., Bartholomot B. et al. Parasite-host relationships and treatment. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 2008, vol. 192, pp. 1103–1116.

28. Sánchez–Velasco P., Mendizábal L., Antón E. M. et al. Association of hypersensitivity to the nematode *Anisakis simplex* with HLA class II DRB1*1502-DQB1*0601 haplotype. *Hum. Immunol.*, 2000, vol. 61, pp. 314–319.

29. Zhang S., Penforis A., Harraga S. et al. Polymorphisms of the TAP1 and TAP2 genes in human alveolar echinococcosis. *Eur. J. Immunogenet.*, 2003, vol. 30, pp. 133–139.

30. Lukmanova G.I., Gumerov A.A., Balalov F.S. et al. Associations of the genotypes of the CYP1A1 gene with predisposition to hydatid disease caused by *Echinococcus granulosus* strain G1. *Med. Parazitol.*, 2008, vol. 3, pp. 17–19.

31. Yalcin E., Kiper N., Tan C. et al. The role of human leucocyte antigens in children with hydatid disease: their association with clinical condition and prognosis. *Parasitol. Res.*, 2010, vol. 106, pp. 795–800.



32. Kiper N., Gerçeker F., Utine E. et al. TAP1 and TAP2 gene polymorphisms in childhood cystic echinococcosis. *Parasitol. Int.*, 2010, vol. 59, pp. 283–285.

Russian Journal of Parasitology, 2016, V. 37, Iss. 3

DOI: 10.12737/21667

Received: 15.10.2015

Accepted: 10.07.2016

GENETICS OF SUSCEPTIBILITY TO HUMAN HELMINTHIASIS

Nacheva L.V., Kutikhin A.G.

Kemerovo State Medical Academy, 650029, Kemerovo, 22a Voroshilov St., e-mail: kemsma@kemsma.ru

Abstract

Objective of research: to provide the analysis of literature sources describing the influence of host genes on genetic susceptibility to helminthiasis and the features of its pathogenesis.

Results and discussion: all recent scientific works dedicated to the influence of host genes on genetic susceptibility to helminthiasis and the features of its pathogenesis were considered.

The most important determinants of impact of host genes on genetic susceptibility to helminthiasis are gene polymorphisms TAP for echinococcosis, variants of genetic loci SM1 and SM2 for bilharziasis (schistosomiasis), and gene polymorphisms HLA for all three parasitic diseases described in this article.

Keywords: genetics, susceptibility, helminthiasis, schistosomiasis, echinococcosis, anisakiasis, polymorphism, immune response.

© 2016 The Author(s). Published by All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Skryabin. This is an open access article under the Agreement of 02.07.2014 (Russian Science Citation Index (RSCI)http://elibrary.ru/projects/citation/cit_index.asp) and the Agreement of 12.06.2014 (CA-BI.org/Human Sciences section: <http://www.cabi.org/Uploads/CABI/publishing/fulltext-products/cabi-fulltext-material-from-journals-by-subject-area.pdf>)