

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОПИСТОРХОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

С.А. Григорьева, А.Н. Косырева, Т.Ф. Степанова, К.Б. Степанова,
И.В. Бакштановская, Г.А. Кальгина, Л.В. Курлаева

ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Тюмень, Россия

Резюме. Целью исследования было выявление взаимосвязи между полиморфизмами, ассоциированными с развитием ишемической болезни сердца, и патогенетическими особенностями описторхозной инвазии. Проведено сопоставление лабораторных показателей функционирования иммунной системы организма (выявленные методом проточной цитометрии фенотипы лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов и цитокинов, показатели неспецифической резистентности) у больных хроническим описторхозом (вызванным *Opisthorchis felineus*) с различными генотипами — наличием и отсутствием мутаций в локусах, ассоциированных с предрасположенностью к развитию ишемической болезни сердца. Обнаружено, что при обусловленных мутациями нарушениях функций аденозинмонофосфат-дезаминазы 1, индуцируемого гипоксией фактора 1 альфа, аполипопротеина Е по сравнению с пациентами без минорных аллелей, воздействие описторхозной инвазии приводит к изменению иммунного реагирования. При этом у пациентов, имеющих мутацию гена аденозинмонофосфат-дезаминазы 1, обнаружена меньшая выраженность адаптивного клеточного иммунитета (сниженное количество цитотоксических лимфоцитов), адаптивного гуморального иммунитета (сниженное количество иммуноглобулина А). У больных описторхозом, имеющих редкий аллель гена индуцируемого гипоксией фактора 1 альфа, выявлена активация адаптивного иммунитета и снижение активации врожденного иммунитета. Наличие мутации гена аполипопротеина Е приводит к снижению активности адаптивного клеточного иммунного ответа, что усугубляет течение описторхозной инвазии. Наличие минорного аллеля полиморфизма rs1333049 гена ингибиторов циклин-зависимой киназы не приводит к значительным изменениям иммунного реагирования. Таким образом, при обусловленных мутациями нарушениях функций определенных белков воздействие описторхозной инвазии приводит к разнонаправленным изменениям показателей иммунного ответа, при этом приближение показателей разных звеньев иммунной

Адрес для переписки:

Григорьева Светлана Андреевна
625026, Россия, г. Тюмень, ул. Республики, 147,
ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии
Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (3452) 28-99-93.
E-mail: info@Tniikip.rosпотребнадzor.ru

Contacts:

Svetlana A. Grigorieva
625026, Russian Federation, Tyumen, Respubliki str., 147,
Tyumen Region Infection Pathology Research Institute.
Phone: +7 (3452) 28-99-93.
E-mail: info@Tniikip.rosпотребнадzor.ru

Для цитирования:

Григорьева С.А., Косырева А.Н., Степанова Т.Ф., Степанова К.Б.,
Бакштановская И.В., Кальгина Г.А., Курлаева Л.В. Показатели иммунной
системы у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости
от полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием ишемической
болезни сердца // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 1. С. 177–183.
doi: 10.15789/2220-7619-ISI-1334

Citation:

Grigorieva S.A., Kosyрева A.N., Stepanova T.F., Stepanova K.B.,
Bakshtanovskaya I.V., Kalgina G.A., Kurlaeva L.V. Immune system parameters
in chronic opisthorchiasis patients related to genes polymorphisms
associated with developing ischemic heart disease // Russian Journal
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 1,
pp. 177–183. doi: 10.15789/2220-7619-ISI-1334

системы к «нормальному» уровню при наличии хронической паразитарной инвазии не всегда можно интерпретировать как «протективный» эффект того или иного полиморфизма. Наибольшие изменения в иммунном реагировании у пациентов с хроническим описторхозом выявлены при наличии полиморфизма в гене индуцируемого гипоксией фактора 1 альфа. Полученные результаты позволяют предполагать участие исследованных генетических полиморфизмов в предрасположенности к проявлению определенных клинических форм заболевания при заражении возбудителем описторхоза.

Ключевые слова: генетические полиморфизмы, хронический описторхоз, иммунный статус, T-лимфоциты, B-лимфоциты, иммуноглобулины.

IMMUNE SYSTEM PARAMETERS IN CHRONIC OPISTHORCHIASIS PATIENTS RELATED TO GENES POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH DEVELOPING ISCHEMIC HEART DISEASE

Grigorieva S.A., Kosyreva A.N., Stepanova T.F., Stepanova K.B., Bakshtanovskaya I.V., Kalgina G.A., Kurlaeva L.V.

Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was to identify a relationship between gene polymorphisms associated with developing coronary heart disease and pathogenetic features of opisthorchiasis invasion. There were compared laboratory parameters assessing the immune system functioning (lymphocyte immunophenotyping evaluated by flow cytometry, serum immunoglobulin and cytokine concentrations, non-specific resistance indices) in patients with chronic opisthorchiasis (caused by *Opisthorchis felineus*) of various genotypes with/without mutations in loci associated with predisposition to developing coronary heart disease. It was found that opisthorchiasis invasion leads to altered immune response in patients bearing mutations in genes encoding adenosine monophosphate deaminase 1, hypoxia induced factor 1 alpha, and apolipoprotein E affecting relevant protein functions compared to those without minor alleles. Upon that, patients carrying mutation in the adenosine monophosphate deaminase 1 gene, turned out to have lowered cellular (decreased count of cytotoxic lymphocytes) and humoral immunity (decreased immunoglobulin A level). Patients with opisthorchiasis bearing a rare allele in the hypoxia-induced factor 1 alpha gene were featured with activated adaptive immunity and reduced activation of innate immunity. Moreover, mutated apolipoprotein E gene was coupled to decreased activity of cellular immune response, which exacerbates the course of opisthorchiasis invasion, whereas minor allele of the rs1333049 polymorphism in the cyclin-dependent kinase inhibitor gene results in no significantly altered immune response. Thus, gene-related dysfunction of certain proteins may allow opisthorchiasis invasion to elicit multidirectional changes in immune response, so that approaching the normal range of diverse immune-related parameters during chronic parasitic invasion may not necessarily be interpreted as a “protective” effect exerted by any of gene polymorphisms. The most prominent changes in immune response of patients with chronic opisthorchiasis were detected in case of polymorphism in the factor-induced hypoxia-1 alpha gene. The data obtained suggest that the aforementioned genetic polymorphisms may predispose to manifestation of certain opisthorchiasis clinical forms.

Key words: genes polymorphisms, chronic opisthorchiasis, immune status, T-lymphocytes, B-lymphocytes, immunoglobulins.

Введение

Тюменская область расположена на территории гиперэндемического Обь-Иртышского очага описторхоза и входит в число субъектов, в которых уровень заболеваемости населения описторхозом превышает средние федеральные показатели в 10 и более раз. Как следствие, приоритетность описторхозной инвазии не теряет своей актуальности уже более 80 лет. Формирование патологического процесса при инвазии обусловлено комплексом факторов: формирование дисбаланса иммунной системы и аутоиммунных процессов, изменение эндокринной регуляции иммуногенеза, развитие дисбактериозов и активизация оппортунистических инфекций, нарушение функции печени и желчевыводящих путей [11]. Многолетние исследования сотрудников нашего института позволили подробно описать иммунные реакции

и на разных стадиях описторхозной инвазии, и в динамике терапии. Выявлены следующие особенности иммунного реагирования при хронической описторхозной инвазии [2]:

- активация неспецифической резистентности (повышение значений кислородзависимой бактерицидности, миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов, повышение концентрации IL-8);
 - усиление хелперного влияния и активация гуморального звена иммунитета — повышение концентрации общих IgA, IgM и IgE, повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов;
 - снижение показателей адаптивного клеточного иммунитета [сниженное количество цитотоксических лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺)].
- Влияние на иммунный ответ могут оказывать индивидуальные особенности организма, в том числе зависящие от полиморфизма ге-

нов. Определение частоты встречаемости аллелей полиморфных генов, ассоциированных с метаболическими нарушениями у больных хроническим описторхозом, и обнаружение их влияния на показатели иммунной системы может способствовать выявлению маркеров предрасположенности к реализации определенной клинической формы заболевания при заражении возбудителем описторхоза.

Целью исследования было выявление взаимосвязи между полиморфизмами, ассоциированными с развитием ишемической болезни сердца, и патогенетическими особенностями описторхозной инвазии. Мы сопоставляли иммунологические показатели в подгруппах больных хроническим описторхозом с наличием и отсутствием мутаций в локусах, связанных с предрасположенностью к развитию ишемической болезни сердца.

Материалы и методы

Проведено обследование 19 пациентов с диагнозом «описторхоз, хроническая фаза» (ХО), средний возраст пациентов составил $50,4 \pm 2,6$. У пациентов определяли широкий спектр иммунологических показателей. Исследование фенотипа лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии цельной периферической крови с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США), меченых FITC (fluorescein isothiocyanate), PE (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X) и PC5 (phycoerythrin-cyanin 5). Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора OptiLys C Lysis Solution. Окраску антителами и лизирование проводили в соответствии с рекомендациями производителя. Анализировали окрашенные клетки на проточном цитофлуориметре Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, США). Использовалось трехцветное иммунофенотипирование по панелям: CD3/CD4/CD45, CD3/CD8/CD45, CD3/CD16⁺56/CD45 и CD3/CD19/CD45. Основные фенотипы лимфоцитов: Т-лимфоциты (CD3⁺CD19⁻CD16/56⁻CD45⁺), Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺CD45⁺), Т-цитотоксические (CD3⁺CD8⁺CD45⁺), NK-клетки (CD3⁻CD16/56⁺CD45⁺), В-лимфоциты (CD3⁻CD19⁺CD45⁺). Абсолютные значения были получены по двухплатформенной технологии с использованием результатов гематологического анализа. Концентрацию иммуноглобулинов А, М, G и Е в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Multiskan FC, ThermoFisher Scientific, США) с помощью коммерческих наборов «Иммуноскрин-G, М, А-ИФА-БЕСТ» и «IgE-общий-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия). Концентрацию цитокинов (IFN γ ,

IL-4, IL-8, IL-10) определяли иммуноферментным методом (Multiskan FC, ThermoFisher Scientific, США) с помощью коммерческих наборов «Гамма-интерферон-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия). Неспецифическая резистентность определялась по поглотительной способности нейтрофилов, которую оценивали в тесте с частицами латекса (d 1 мкм) (ООО «Диаэм», Москва). Анализу подвергались 200 нейтрофилов, после чего вычисляли процент нейтрофилов, имеющих поглощенные частицы [7]. Метаболическую активность нейтрофилов определяли цитохимическим методом восстановления нитросинего тетразолия (ООО «Диаэм», Москва) до диформаза. О степени активности нейтрофилов судили по количеству захваченного формаза. Спонтанный НСТ-тест отражал степень функционального раздражения нейтрофилов *in vitro*, стимулированный вариант (10% раствор пирогенала) характеризовал функциональный резерв [7]. Определение активности фермента миелопероксидазы нейтрофилов проводили спектрофотометрическим методом [14]. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации раствором ПЭГ-6000, с оценкой результата на спектрофотометре [9]. Выделение тотальной ДНК человека из образцов крови проводили с использованием коммерческих наборов «ДНК-сорб В» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Генетические полиморфизмы выявляли методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа PyroMark24 и коммерческих наборов реагентов (АмплиСенс Пироскрин «ИБС-СКРИН»), предназначенных для оценки генетической предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца путем обнаружения полиморфизмов в локусах:

- rs17602729 гена AMPD1 (аденозинмонофосфатдезаминаза 1);
- rs1333049 гена CDKN 2A/2B (ингибиторы циклин-зависимой киназы);
- rs11549465 гена HIF1A (фактор, индуцируемый гипоксией, 1 альфа);
- rs3025056 гена MMP3 (матриксная металлопептидаза 3);
- rs42935 и rs7412 гена APOE (аполипопротеин E).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием приложений Microsoft Excel 2007. Достоверность различий между показателями выборок в подгруппах больных с наличием или отсутствием мутаций оценивали с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных выявленные частоты встречаемости минорных аллелей по исследованным полиморфизмам в целом соответствуют литературным данным (поиск проводили на ресурсе <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs> по номеру полиморфизма).

Ген *AMPD1* кодирует аденозинмонофосфат-дезаминазу 1, специфичный для скелетных мышц белок, участвующий в регуляции энергетических процессов. Он катализирует дезаминирование аденозинмонофосфата до инозина монофосфата и играет важную роль в цикле пуриновых нуклеотидов. При нарушении функции дезаминазы увеличивается концентрация аденозина, оказывающего кардиопротекторный эффект при ишемии. Аденозин уменьшает продукцию свободных радикалов нейтрофилами [4].

Обследование пациентов с ХО выявило различия в иммунном реагировании в зависимости от полиморфизма гена *AMPD1*. У носителей редкого аллеля по сравнению с носителями частого аллеля выше относительное количество $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов ($50,2 \pm 1,8$ и $42,3 \pm 2,5$; $p < 0,01$) и ниже относительное количество ($20,6 \pm 1,7$ против $29,6 \pm 3,2$; $p < 0,02$) $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов,

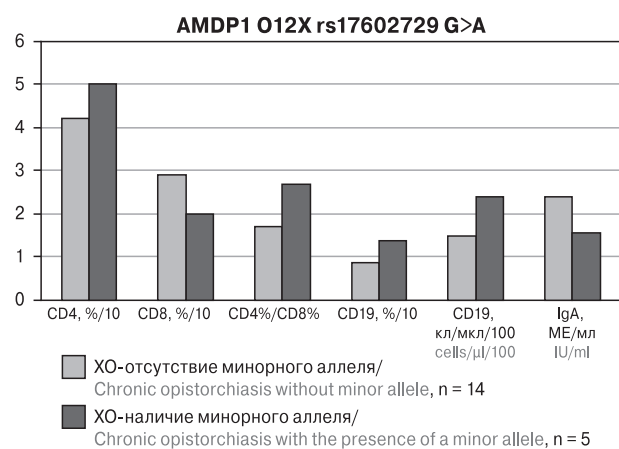


Рисунок 1. Иммунологические показатели у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от наличия или отсутствия минорного аллеля гена аденозинмонофосфат-дезаминазы 1 (AMPD1)

Figure 1. Immunological indicators in patients with chronic opisthorchiasis depending on the presence or absence of a minor allele of the adenosine monophosphate desaminase 1 gene (AMPD1)

Примечание. Для CD4, CD8, CD19 (%) приведены значения, деленные на 10, а для CD19 (кл/мкл) значение, деленное на 100 для соразмерности масштаба измерения.

Note. For CD4, CD8, CD19 (%) the values are divided by 10, and for CD19 (cells/μl) the value is divided by 100 for the proportionality of the measurement scale.

в результате в этой группе пациентов выше индекс Т-хелперы/Т-цитотоксические (Тх/Тцит) ($2,7 \pm 0,3$ и $1,7 \pm 0,2$; $p < 0,01$). Количество В-лимфоцитов у пациентов с минорным аллелем выше: относительное $13,6 \pm 1,3$ и $8,6 \pm 1,3$ ($p < 0,01$), абсолютное $238,4 \pm 29,6$ и $148,6 \pm 21,1$ кл/мкл ($p < 0,02$), в то же время концентрация иммуноглобулина А в периферической крови ниже ($1,56 \pm 0,26$ и $2,38 \pm 0,29$; $p < 0,05$). По мнению ряда авторов [12, 13], пуриновые нуклеозиды (аденозин, инозин) и нуклеотиды (аденозинмонофосфат и инозинмонофосфат) принимают непосредственное участие в метаболизме лимфоцитов, их созревании и имеют прямое отношение к иммунорегуляторным процессам в организме. Увеличение содержания аденозина и аденозинмонофосфата (может наблюдаться при снижении функциональной активности *AMPD1* при наличии редкого аллеля), сопровождается увеличением общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, снижением количества Т-супрессоров, числа Т-лимфоцитов, концентрации IgA. При введении аденозина имеет место усиление функциональной взаимосвязи Т- и В-звеньев иммунитета. Полученные нами результаты иммунологического обследования больных ХО с наличием и отсутствием мутации гена аденозинмонофосфат-дезаминазы 1 демонстрируют у пациентов, имеющих мутацию, меньшую выраженность адаптивного клеточного (сниженное количество $CD8^+$ -лимфоцитов), адаптивного гуморального иммунитета (сниженное количество IgA) (рис. 1).

Ингибиторы циклин-зависимых киназ (ген *CDKN 2A/2B*) играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла нетрансформированных клеток и вовлечены в подавление пролиферации клеток в условиях стресса, вызванного нехваткой ростовых факторов, повреждением ДНК, тепловым шоком, действием тяжелых металлов или антипролиферативных цитокинов [10]. Результатом гиперэкспрессии генов *CDKN 2A/2B* являются эндокриннезависимая активация клеточного цикла и пролиферация клеток [1]. В работе Назаренко Г.И. [8] у носителей мутации в локусе rs1333049 была выявлена статистически значимая связь с ишемической болезнью сердца.

В наших исследованиях у пациентов с ХО не выявлено статистически значимых различий в иммунном реагировании в зависимости от наличия или отсутствия мутации в локусе rs1333049.

Ген *HIF1A* кодирует фактор, индуцируемый гипоксией, 1 альфа, который считается ведущим транскрипционным регулятором генов млекопитающих, ответственных за реакцию на недостаток кислорода. Он активируется в физиологически важных пунктах регуляции кислородных путей, обеспечивая быстрые и адекватные ответы на гипоксический стресс,

включает гены, регулирующие процесс ангиогенеза, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, эритропоэз и апоптоз [5].

В наших исследованиях у пациентов с ХО, имеющих редкий аллель гена индуцируемого гипоксией фактора, относительное количество (51,8±3,8 против 62,6±1,9; $p < 0,02$) и абсолютное содержание (2731±404 и 3927±360 кл/мкл; $p < 0,05$) нейтрофильных гранулоцитов снижено. Повышено относительное количество (39,0±3,6 против 28,2±1,6; $p < 0,01$) и абсолютное содержание (1941±103 и 1678±83 кл/мкл; $p < 0,05$) лимфоцитов; абсолютное количество Т-лимфоцитов (1543±134 и 1231±59 кл/мкл; $p < 0,05$). Повышено относительное (50±1,6 против 43±2,5 $p < 0,02$) и абсолютное (970±68 и 715±53; $p < 0,01$) количество CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов. Известно [16], что активация HIF1A сопряжена с переходом клетки на гликолитический, анаэробный тип метаболизма. Это характерно для условно провоспалительных популяций клеток: M1-макрофагов, нейтрофилов, Th1, Th2, Th17, CD8⁺ Т-лимфоцитов — так как помимо гликолитического типа метаболизма в этих клетках экспрессируются многие факторы агрессии и костимуляторные молекулы. Наличие минорного аллеля Т снижает экспрессию индуцируемого гипоксией фактора HIF1A [3]. Таким образом, у пациентов с редким аллелем гена HIF1A можно было ожидать снижение активации факторов неспецифической резистентности и специфического клеточного иммунитета. В наших исследованиях показатели иммунного реагирования у больных ХО, имеющих редкий аллель гена HIF1A, демонстрируют активацию адаптивного иммунитета и снижение активации врожденного иммунитета (рис. 2).

Ген АРОЕ кодирует аполипопротеин Е (АРОЕ). АРОЕ — фермент, играющий важную роль в метаболизме липидов. Основная функция АРОЕ — участие в транспортировке холестерина к тканям от мест его синтеза или всасывания в составе липопротеинов. Аминокислотные замены влияют на структуру АРОЕ, его стабильность и родство с рецепторами. В результате меняется функционирование этого белка. Аполипопротеин Е и АРОЕ-содержащие липопротеины могут подавлять клеточный иммунитет, оказывая антипролиферативное действие на митоген-стимулированные лимфоциты [15].

В наших исследованиях у носителей минорного аллеля С (rs429358) показатель относительного количества Т-цитотоксических лимфоцитов достоверно ниже (20,5±3,1 против 29,1±3,0; $p < 0,05$), за счет этого выше иммунорегуляторный индекс (2,7±0,4 против 1,8±0,2; $p < 0,02$). У пациентов с ХО, имеющих редкий аллель гена АРОЕ, выше относительное коли-

чество В-лимфоцитов (15,5±1,9 против 8,5±1,1; $p < 0,001$) и выше их абсолютное количество (270±41 против 146±17; $p < 0,001$). Согласно данным последних лет [6], АРОЕ подавляет воспалительную активацию фагоцитов. Экспрессия АРОЕ снижает поляризацию макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа M1, характеризуемого продукцией цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF α , и повышает их поляризацию в сторону противовоспалительного фенотипа M2, характеризуемого продукцией цитокинов IL-4, IL-10. В наших исследованиях не выявлено различий между группами с наличием или отсутствием мутантного аллеля в реакциях врожденного иммунитета. Обнаружено, что наличие мутации rs42935 гена АРОЕ приводит к снижению активности адаптивного клеточного иммунного ответа, что усугубляет течение описторхозной инвазии у пациентов с мутацией гена АРОЕ (рис. 3).

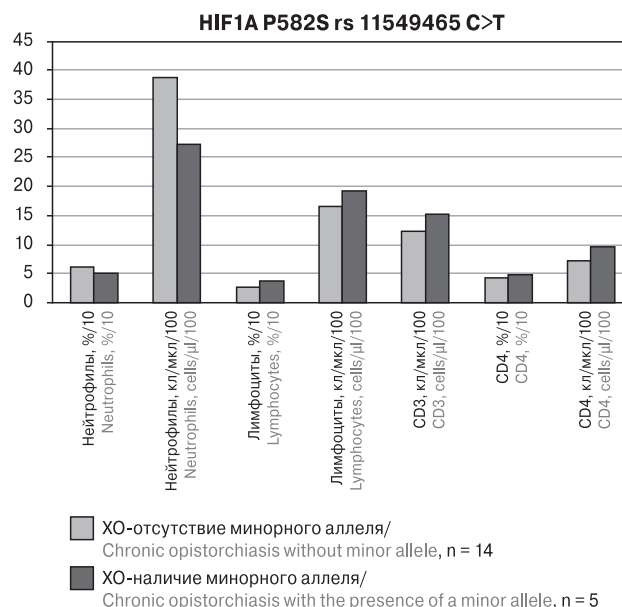


Рисунок 2. Иммунологические показатели у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от наличия или отсутствия минорного аллеля гена индуцируемого гипоксией фактора 1 альфа (HIF1A)

Figure 2. Immunological indicators in patients with chronic opisthorchiasis depending on the presence or absence of a minor allele of the hypoxia-induced factor 1 alpha (HIF1A) gene

Примечание. Для абсолютных значений нейтрофилов, лимфоцитов и CD4 приведены показатели, деленные на 10; относительные значения тех же клеток, а также CD3 представлены деленными на 100 для соразмерности масштаба измерения.

Note. For neutrophils, lymphocytes, CD4 the values are divided by 10, and for neutrophils, lymphocytes, CD4 and CD3 (cells/ μ l) the value is divided by 100 for the proportionality of the measurement scale.

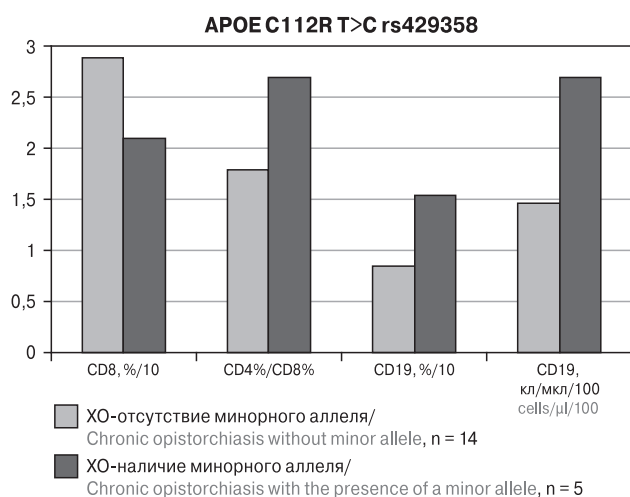


Рисунок 3. Иммунологические показатели у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от наличия или отсутствия минорного аллеля гена аполипопротеина E (АРОЕ)

Figure 3. Immunological indicators in patients with chronic opisthorchiasis depending on the presence or absence of a minor allele of the apolipoprotein E gene (APOE)

Примечание. Для CD8, CD19 (%) приведены значения, деленные на 10, а для CD19 (клетки/мкл) значение, деленное на 100 для соразмерности масштаба измерения.

Note. For CD8, CD19 (%) the values are divided by 10, and for CD19 (cells/ μ l) the value is divided by 100 for the proportionality of the measurement scale.

Заключение

Имеющиеся данные о патогенетическом значении генетических полиморфизмов, ассоциированных с метаболическими процессами, провоцирующими развитие ишемической болезни сердца, позволяют предполагать их вовлечение в иммунологические механизмы патогенеза описторхозной инвазии.

Обнаружено, что при обусловленных мутациями нарушениях функций определенных белков воздействие описторхозной инвазии приводит к различным отклонениям в иммунной реакции, у больных описторхозом выявлены разнонаправленные изменения показателей иммунного ответа, что, несомненно, влияет на течение болезни. При этом приближение показателей разных звеньев иммунной системы к «нормальному» уровню при наличии хронической паразитарной инвазии не всегда можно интерпретировать как «протективный» эффект того или иного полиморфизма. Наибольшие изменения в иммунном реагировании у пациентов с ХО выявлены при наличии полиморфизма в гене индуцируемого гипоксией фактора 1 альфа.

Полученные результаты позволяют предполагать участие исследованных генетических полиморфизмов в предрасположенности к проявлению определенных клинических форм заболевания при заражении возбудителем описторхоза.

Список литературы/References

1. Артамонова Е.В. Практические аспекты клинического применения нового класса препаратов — ингибиторов циклинзависимых киназ: эффективность и переносимость лечения // Опухоли женской репродуктивной системы. 2018. Т. 14, № 1. С. 52–60. [Artamonova E.V. Practical aspects of the clinical use of a new class of drugs — inhibitors of cyclin-dependent kinases: efficacy and tolerability of treatment. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System*, 2018, vol. 14, no. 1, pp. 52–60. (In Russ.)] doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-52-60
2. Кальгина Г.А., Степанова Т.Ф. Значение цитокинов в иммунитете при описторхозе // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2011. № 4. С. 49–54. [Kalgina G.A., Stepanova T.F. The value of cytokines in immunity with opisthorchiasis. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni = Medical Parasitology and Parasitic Diseases*, 2011, no. 4, pp. 49–54. (In Russ.)]
3. Ковалева Е.В., Доронин Б.М., Морозов В.В., Серяпина Ю.В. Полиморфизм HIF1 α — диагностический маркер ишемического инсульта // Неврология и психиатрия. 2016. Т. 116, № 12, Вып. 2. С. 10–13. [Kovaleva E.V., Doronin B.M., Morozov V.V., Seryapina Yu.V. The HIF1 α polymorphism is a diagnostic marker of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2016, vol. 116, no. 12, iss. 2, pp. 10–13. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro201611612210-13
4. Козловский В.И. Исследование механизмов действия аденозина, АДФ и АТФ в коронарном кровообращении трансгенных мышей с хроническим окислительным стрессом и сердечной недостаточностью // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2009. № 1. С. 59–61. [Kozlovsky V.I. Study of the mechanisms of action of adenosine, ADP and ATP in coronary circulation of transgenic mice with chronic oxidative stress and heart failure. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta = Journal of Grodno State Medical University*, 2009, no. 1, pp. 59–61. (In Russ.)]
5. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. № 2. С. 134–144. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. Inducers of the regulatory factor to hypoxia adaptation. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 2014, no. 2, pp. 134–144. (In Russ.)]
6. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Мамошина М.В., Дидковский Н.А. Полиморфизм гена АРОЕ: влияние аллеля АРОЕ 4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, № 3. С. 303–312. [Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Mamoshina M.V., Didkovskiy N.A. APOE gene polymorphism: the impact of APOE4 allele on systemic inflammation and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, vol. 20, no. 3, pp. 303–312. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-303-312

7. Меньшиков И.В., Бедулева Л.В. Основы иммунологии: лабораторный практикум. Ижевск: Удмуртский университет, 2001. 133 с. [Menshikov I.V., Beduleva L.V. Fundamentals of immunology: laboratory practice. Izhevsk: Udmurt University, 2001. 133 p. (In Russ.)]
8. Назаренко Г.И., Гушина Н.Н. Изучение ассоциации генов ингибитора циклинзависимой киназы CDKN2A/CDK2B RS10757274 и CDKN2A/CDK2B на 9321.3 хромосоме с риском развития ишемической болезни сердца // CardioСоматика. 2011. Прил. 1. С. 87. [Nazarenko G.I., Gushchina N.N. Studying of association of genes of inhibitor of a cyclin-dependent kinase CDKN2A/CDK2B RS10757274 and CDKN2A/CDK2B on 9Z21.3 a chromosome with risk of development of coronary heart disease. CardioSomatika, 2011, suppl. 1, p. 87. (In Russ.)]
9. Осипов С.Г., Еремеев В.В., Руднев В.И., Титов В.Н. Методы определения ЦИК (Обзор литературы) // Лабораторное дело. 1983. № 11. С. 1–7. [Osipov S.G., Eremeev V.V., Rudnev V.I., Titov V.N. Methods for determining the CEC (Literature review). Laboratornoe delo = Laboratory Medicine, 1983, no. 11, pp. 1–7. (In Russ.)]
10. Романов В.С., Пospelov В.А., Пospelova Т.В. Ингибиторы циклинзависимых киназ p21Wf1: современный взгляд на роль в клеточном старении и онкогенезе // Биохимия. 2012. Т. 77, Вып. 6. С. 701–712. [Romanov V.S., Pospelov V.A., Pospelova T.V. Inhibitors of cyclin-dependent kinases p21Wf1: a modern view of the role in cellular aging and oncogenesis. Biokhimiya = Biochemistry, 2012, vol. 77, no. 6, pp. 701–712. (In Russ.)]
11. Степанова Т.Ф. Описторхоз: новые взгляды на инвазионную болезнь, основы клинической реабилитации, методологию крупномасштабных оздоровительных работ. Тюмень: ТюмГУ, 2002. 196 с. [Stepanova T.F. Opisthorchiasis: new views on invasive disease, the basics of clinical rehabilitation, the methodology of large-scale recreational work. Tyumen: Tyumen State University, 2002. 196 p. (In Russ.)]
12. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов и иммунный статус при стрессорных состояниях разного происхождения // Успехи современного естествознания. 2009. № 7. С. 92–93. [Tapbergenov S.O., Tapbergenov T.S. Enzymes of purine nucleotide metabolism and immune status in stress states of different origin. Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya = Successes of Modern Natural Science, 2009, no. 7, pp. 92–93. (In Russ.)]
13. Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Тапбергенов А.Т., Ганн Э. Метаболические эффекты сочетанного введения комплекса аденозин и аденозинмонофосфат при гипераденалинемии // Наука и здравоохранение. 2017. № 2. С. 92–103. [Tapbergenov S.O., Sovetov B.S., Tapbergenov A.T., Hahn E. Metabolic effects of combined integration of adenosine and adenosine monophosphat in hyperadenalemia. Nauka i zdavoookhranenie = Science and Healthcare, 2017, no. 2, pp. 92–104. (In Russ.)]
14. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Методические рекомендации по оценке иммунного статуса человека. В кн.: Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО, 1995. С. 126–127. [Khaitov R.M., Pinegin B.V., Istamov H.I. Methodical recommendations for evaluation of human immune status. In: Ecological Immunology. Moscow: Publishing house VNIRO, 1995. С. 126–127. (In Russ.)]
15. Pepe M.G., Curtiss L.K. Apolipoprotein E is a biologically active constituent of the normal immunoregulatory lipoprotein, LDL- In. Immunology, 1986, vol. 136, no. 10, pp. 3716–3723.
16. Phan A.T., Goldrath A.W. Hypoxia-inducible factors regulate T cell metabolism and function. Mol. Immunol., vol. 68, iss. 2, pt. C, pp. 527–535.

Авторы:

Григорьева С.А., научный сотрудник группы клинической и экспериментальной иммунологии ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Косырева А.А., младший научный сотрудник группы молекулярно-генетических и паразитологических исследований ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Степанова Т.Ф., д.м.н., профессор, директор ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Степанова К.Б., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клиники и иммунологии биогельминтозов ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Бакштановская И.В., к.б.н., ученый секретарь ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Кальгина Г.А., к.б.н., ведущий научный сотрудник группы клинической и экспериментальной иммунологии ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Курлаева Л.В., младший научный сотрудник группы клинической и экспериментальной иммунологии ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия.

Authors:

Grigorieva S.A., Researcher, Clinical and Experimental Immunology Group, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Kosyreva A.A., Junior Researcher, Molecular Genetic and Parasitological Research Group, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Stepanova T.F., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Stepanova K.B., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Clinics and Immunology of Biohelminthiasis, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Bakshtanovskaya I.V., PhD (Biology), Scientific Secretary, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Kalgina G.A., PhD (Biology), Leading Researcher, Clinical and Experimental Immunology Group, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Kurlaeva L.V., Junior Researcher, Clinical and Experimental Immunology Group, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation.

Поступила в редакцию 30.11.2019
Отправлена на доработку 16.01.2020
Принята к печати 11.03.2020

Received 30.11.2019
Revision received 16.01.2020
Accepted 11.03.2020