

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОПИСТОРХОЗОМ ПРИ НАЛИЧИИ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К РАЗВИТИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

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

ФБУН Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора,
г. Тюмень, Россия

Резюме. Для выявления особенностей функционирования иммунной системы у больных хроническим описторхозом с наличием мутаций в локусах, ассоциированных с предрасположенностью к развитию артериальной гипертензии, проведены комплексные исследования неспецифической резистентности, клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунитета. Состояние фагоцитарной системы оценивали, изучая показатели поглотительной, метаболической активности и образования активных форм кислорода по восстановлению нитросинего тетразолия (НСТ-тест спонтанный и стимулированный). Фенотип лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии. Гуморальное звено системы иммунитета оценивали по количеству общих иммуноглобулинов классов М, G, A и E. Полиморфизмы генов выявляли методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа «PyroMark24» и коммерческих наборов реагентов (АмплиСенс Пироскрин «ТОНО-скрин»). Предрасположенность к развитию артериальной гипертензии оценивалась путем обнаружения полиморфизмов в локусах: rs1042713 гена ARDB2 (адренорецептор β_2); rs4762 гена AGT (ангиотензиноген); rs699 гена AGT (ангиотензиноген); rs5186 гена AGTR1 (рецептор 1 типа ангиотензина II); rs1799983 гена NOS3 (синтаза окиси азота). У больных хроническим описторхозом в группах с наличием и отсутствием полиморфизмов rs4762 гена AGT (ангиотензиноген) и rs5186 гена AGTR1 (рецептор 1 типа ангиотензина II) различий в показателях иммунного реагирования выявлено не было. В результате исследования иммунологических показателей в группе пациентов с хроническим описторхозом с мутацией гена ARDB2 (адренорецептор β_2) по сравнению с группой без мутации наблюдается подавление гуморального (снижен общий иммуноглобулин E) и дополнительная активация врожденного иммунного ответа на хроническую паразитарную инвазию (повышено абсолютное количество лейкоцитов, моноцитов). Исследования иммунологических показателей больных хроническим описторхозом в группе с наличием редкого аллеля rs699 гена AGT (ангиотензиноген) продемонстрировали снижение относительного количества лимфоцитов, сни-

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 (доб. 1070). Факс: 8 (3452) 28-99-92.
E-mail: info@Tniikip.rosпотребнадzor.ru

Contacts:

Svetlana A. Grigorieva
625026, Russian Federation, Tyumen, Republic str., 147,
Tyumen Region Infection Pathology Research Institute.
Phone: 8 (3452) 28-99-93 (add. 1070). Fax: 8 (3452) 28-99-92.
E-mail: info@Tniikip.rosпотребнадzor.ru

Для цитирования:

Григорьева С.А., Степанова К.Б., Степанова Т.Ф., Озерова А.Н.,
Бакштановская И.В., Кальгина Г.А., Курлаева Л.В. Иммунологические
показатели у больных хроническим описторхозом при наличии мутаций
в генах, ассоциированных с предрасположенностью к развитию
артериальной гипертензии // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 1.
С. 71–78. doi: 10.15789/2220-7619-IPI-17711

Citation:

Grigorieva S.A., Stepanova K.B., Stepanova T.F., Ozerova A.N.,
Bakshtanovskaya I.V., Kalgina G.A., Kurlaeva L.V. Immunological parameters
in patients with chronic opisthorchiasis coupled to mutant genes associated
with predisposition to arterial hypertension development // Russian Journal
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 1,
pp. 71–78. doi: 10.15789/2220-7619-IPI-17711

жение концентрации общего иммуноглобулина М и повышение относительного количества В-лимфоцитов по сравнению с группой с наличием частого аллеля. Исследование показателей иммунного ответа пациентов с хроническим описторхозом в группе с наличием мутации rs1799983 гена NOS3 (синтаза окиси азота) по сравнению с группой без мутации выявило повышение бактерицидного потенциала нейтрофилов (стимулированный вариант теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест)); повышено также и относительное количество Т-хелперов (CD4⁺).

Ключевые слова: врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, показатели иммунной системы, хронический описторхоз, артериальная гипертензия, генетические полиморфизмы.

IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OPISTHORCHIASIS COUPLED TO MUTANT GENES ASSOCIATED WITH PREDISPOSITION TO ARTERIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT

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

Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation

Abstract. To identify the features of immune system functioning in patients with chronic opisthorchiasis coupled to mutant gene loci associated with arterial hypertension predisposition, comprehensive studies on innate and adaptive immunity were conducted. The state of neutrophil engulfment and bactericidal activity was assessed. The phenotype of lymphocytes was determined by flow cytometry. The humoral arm of the immune system was assessed by quantitating total immunoglobulins of classes M, G, A and E. Gene polymorphisms were detected by pyrosequencing. The predisposition to arterial hypertension development was assessed by assessing polymorphisms in the gene loci: ARDB2 rs1042713; AGT rs4762; AGT rs699; AGTR1 rs5186; NOS3 rs1799983. In patients with chronic opisthorchiasis with and without polymorphisms AGT rs4762 and AGTR1 rs5186, had no difference in immune response. Patients with vs. without ARDB2 rs1042713 had suppressed humoral (reduced total IgE) along with activated innate immune response in chronic opisthorchiasis (increased absolute count of leukocytes and monocytes). In the group with the rare AGT rs699 vs. common allele there was a decrease in the percentage of lymphocytes, a lower total IgM level and increased percentage of B lymphocytes. Immune indicators in patients with chronic opisthorchiasis with vs. without rs1799983 mutation in the NOS3 gene had higher neutrophil bactericidal potential (stimulated nitrosine tetrazolium test (NST test)) along with percentage of T-helper cells (CD4⁺).

Key words: innate immunity, adaptive immunity, immune system parameters, chronic opisthorchiasis, arterial hypertension, genetic polymorphisms.

Введение

В Российской Федерации в течение последних 10–15 лет наблюдался рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска, определяющим прогноз заболеваемости и смертности от ССЗ [15]. Традиционно гипертоническая болезнь рассматривалась как нарушение двух систем, которые участвуют в регуляции водно-солевого баланса и сердечно-сосудистой функции: ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы (СНС). Однако лечение, направленное на ограничение влияния РААС или СНС на артериальное давление, дает сбой в 40% случаев, что предполагает, что должны быть задействованы еще какие-то механизмы [19]. В последнее время существует мнение, что на развитие артериальной гипертензии оказывает влияние иммунная система. Длительный воспалительный процесс вызывает накопление активных форм кислорода (АФК), вызывающих окисли-

тельный стресс, который приводит к эндотелиальной дисфункции — основной причине АГ, а повышенные количества ангиотензина II (вызывающего спазм сосудов), в свою очередь, оказывают активирующее влияние на иммунную систему. Усиленная активация иммунной системы является механизмом, поддерживающим АГ, и в то же время АГ опосредует генерализованную воспалительную реакцию в организме, нарушая функционирование кровеносных сосудов, сердца, почек и головного мозга. При гипертонии иммунные клетки проникают в кровеносные сосуды, способствуя эндотелиальной дисфункции и препятствуя расслаблению сосудов. В почках наблюдается инфильтрация и накопление различных подмножеств иммунных клеток; в сердце — инфильтрация провоспалительных элементов. Участие иммунной системы в развитии АГ кажется безусловным [18, 20] — она не только усугубляет развитие АГ, но способна предотвратить развитие артериальной гипертензии. Механизмы адаптивного иммунного ответа активируются в ответ на сигналы от СНС и РААС: проис-

ходит дифференцировка Т-лимфоцитов в Th-1 и Th-17, которые являются провоспалительными. В то же время адаптивная иммунная система может препятствовать развитию АГ, например, CD4⁺ Т-клетки, дифференцируясь в регуляторные Т-клетки (Tregs), подавляют активацию иммунного ответа, поскольку продуцируют иммуносупрессивные цитокины, такие как TGF- β и IL-10. Эти цитокины снижают эндотелиальную дисфункцию, препятствуя развитию артериальной гипертензии [16].

Механизмы иммунного ответа при описторхозе, несмотря на многолетнюю историю изучения этого гельминтоза, до настоящего времени остаются актуальной проблемой. В предыдущих исследованиях [6] были выявлены следующие изменения иммунного реагирования в хроническую стадию описторхозной инвазии: повышение концентрации в сыворотке крови общих циркулирующих иммунных комплексов; повышение активности фермента нейтрофилов миелопероксидазы (МП), поглотительной способности и активности бактерицидных систем нейтрофилов (НСТ-тест); повышение относительного и абсолютного количества эозинофилов; снижение количества моноцитов и натуральных киллеров (NK). Изменяется и адаптивный иммунный ответ: у пациентов с хроническим описторхозом (ХО) снижается количество лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺); увеличивается относительное количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) и Т-лимфоцитов с маркером поздней активацией (CD3⁺HLA-DR⁺); возрастает индекс CD4⁺/CD8⁺.

В последнее время приходит понимание неоднородности патогенеза одного и того же заболевания при различных индивидуальных молекулярно-генетических и морфофункциональных особенностях организма [3]. Ранее проведенные исследования [1, 5, 8] позволили предположить влияние генетических полиморфизмов, связанных с предрасположенностью к развитию неинфекционных заболеваний, на реакцию иммунной системы пациентов с ХО на инвазию. Спектр генов-кандидатов включает группы генов, контролирующих различные метаболические, гомеостатические и иммунологические системы, нарушения которых, вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний и механизмы иммунного ответа [10].

Целью исследования было выявление взаимосвязи между наличием полиморфизмов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, и особенностями функционирования иммунной системы у пациентов с хронической описторхозной инвазией.

Материалы и методы

Было обследовано 52 пациента с диагнозом хронический описторхоз. Все пациенты дали информированное согласие на участие в этом исследовании. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора (протокол № 2 от 01.02.2023 г.). Медиана возраста обследуемых составила 54 года (IQR 38,8–62). Проведено комплексное исследование иммунологических показателей.

Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) определялась по способности клеток поглощать частицы латекса с $d = 10$ мкм (ООО «ДИАЭМ», Россия) — процент нейтрофилов из 200 проанализированных, содержащих частицы латекса [14]. Метаболическую активность нейтрофилов определяли цитохимическим методом восстановления нитросинего тетразолия до диформаза (НСТ-тест спонтанный и стимулированный 10% раствором пирогенала). Спонтанный НСТ-тест отражал степень активации кислородзависимого метаболизма и связанную с ним выработку свободных радикалов; стимулированный вариант характеризовал функциональный резерв [9]. Уровень миелопероксидазы нейтрофилов выявляли спектрофотометрическим методом [9].

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-Texas Red-X) и PC5 (phycoerythrin-cyanin5) 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⁺) и активированные Т-лимфоциты (CD3⁺CDHLADR⁺CD45⁺). Абсолютные значения были получены с помощью двухплатформенной технологии с использованием результатов гематологического анализа. Концентрацию иммуноглобулинов М, G, A, и E в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «Иммуноскрин-G, M, A-ИФА-БЕСТ» и «IgE-общий-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия). Концентрацию цитокинов (IFN γ , IL-4, IL-8, IL-10) определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческих на-

боров «Гамма-интерферон-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия).

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 «ТОНО-скрин»), предназначенных для оценки предрасположенности к развитию артериальной гипертензии путем обнаружения полиморфизмов в локусах:

- rs1042713 гена ARDB2 (Адренорецептор β_2);
- rs4762 гена AGT (Ангиотензиноген);
- rs699 гена AGT (Ангиотензиноген);
- rs5186 гена AGTR1 (Рецептор 1 типа ангиотензина II);
- rs1799983 гена NOS3 (Синтаза окиси азота).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена лицензионным программным обеспечением SPSS, версия 22.0, предназначенным для научных исследований и доказательной медицины. Оценка значимости различий между группами с нормальным распределением значений (подтвержденным тестом Шапиро–Уилка) проводилась с помощью t-критерия Стьюдента (Т-тест). Оценка значимости различий между группами при распределении, отличном от нормального, проводилась с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни (U-тест). Критический уровень значимости принимался $< 0,05$. Сравнивали показатели иммунной системы в группах больных хроническим описторхозом с наличием и отсутствием мутаций, ассоциированных с предрасположенностью к артериальной гипертензии. В статье представлены достоверно различающиеся показатели ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При сравнении иммунологических показателей пациентов с ХО в группах с наличием и отсутствием мутаций генов AGT rs 4762 и AGTR1 rs5186 различий не выявлено.

Выявленные достоверные различия изучаемых показателей между группами пациентов с хроническим описторхозом с наличием мутантных аллелей генов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, и без них представлены в таблицах.

У пациентов ХО с редким аллелем rs1042713 гена β_2 -адренорецептора (ARDB2) по сравнению с пациентами с частым аллелем достоверно повышено абсолютное количество лейкоцитов и абсолютное количество моноцитов; снижен общий иммуноглобулин Е (табл.1).

Мутации гена β_2 -адренергического рецептора (ARDB2) ассоциированы с развитием артериальной гипертензии. β_2 -адренергические рецепторы (β_2 -AR) связаны с медленными кальциевыми каналами L-типа и обеспечивают расслабление гладкой мускулатуры, в том числе бронходилатацию и вазодилатацию [12]. β_2 -AR находятся практически на всех клетках организма человека (иммунных клетках в том числе) и опосредуют эффекты катехоламинов. Активация β_2 -AR сопряжена с реакциями и врожденного, и адаптивного иммунного ответа. При активации рецепторов в нейтрофилах человека ингибируется экспрессия CD11b/CD18 (рецепторы комплемента CR3), фагоцитоз, адгезия, миграция и окислительный метаболизм [22]. Естественные киллеры, экспрессирующие β_2 -AR, получают при их активации ингибирующие сигналы, а моноциты приобретают противовоспалительный фенотип. Адаптивный иммунный ответ также модулируется активированными β_2 -AR. Получая стимул через β_2 -AR, дендритные клетки вызывают дифференцировку CD4⁺ Т-клеток в Th1-

Таблица 1. Иммунологические показатели у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от наличия или отсутствия минорного аллеля rs1042713 гена ARDB2

Table 1. Immunological parameters in patients with chronic opisthorchiasis, with/without minor allele rs1042713 of the ARDB2 gene

Показатель, единица измерения Parameter, unit of measurement	Отсутствие минорного аллеля, $M \pm m/Me (Q_{25}-Q_{75})$ Without minor allele, $M \pm m/Me (Q_{25}-Q_{75})$ $n = 17$	Наличие минорного аллеля, $M \pm m/Me (Q_{25}-Q_{75})$ With minor allele, $M \pm m/Me (Q_{25}-Q_{75})$ $n = 34$	Сравнение групп, p Group comparison, p
Лейкоциты, кл/мкл Leukocytes, cells/ μ l	5252 $\pm$ 379	6352 $\pm$ 355	0,05 T-тест/T-test
Моноциты, кл/мкл Monocytes, cells/ μ l	210 (152–240)	301,5 (178,5–387)	0,03 U-тест/U-test
IgE, ME/мл IgE, IU/ml	16,5 (9–34)	8 (2,13–22,75)	0,05 U-тест/U-test

Таблица 2. Иммунологические показатели у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от наличия или отсутствия минорного аллеля rs699 гена AGT

Table 2. Immunological parameters in patients with chronic opisthorchiasis with/without minor allele rs699 of AGT gene

Показатель, единица измерения Parameter, unit of measurement	Отсутствие минорного аллеля, $M \pm m$ Without minor allele, $M \pm m$ n = 17	Наличие минорного аллеля, $M \pm m$ With minor allele, $M \pm m$ n = 34	Сравнение групп, p Group comparison, p
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	37,43 $\pm$ 3,12	30,98 $\pm$ 1,09	0,05 Т-тест/T-test
CD3-CD19 ⁺ , %	7,43 $\pm$ 0,72	10,39 $\pm$ 0,65	0,02 Т-тест/T-test
IgM, мг/мл IgM, mg/ml	2,15 $\pm$ 0,33	1,97 $\pm$ 0,14	0,01 Т-тест/T-test

или Th2-типа [24]. Опосредуемые β 2-AR сигналы вызывают ингибирование эффекторных функций Т-лимфоцитов [23]. Стимуляция β 2-AR на В-лимфоцитах через систему cAMP/РКА вызывает активацию В-лимфоцитов: растет уровень протеина IgG1, наблюдается повышение экспрессии CD86. Стимуляция β 2-AR на Т-лимфоцитах ингибирует (в различной степени выраженности) продукцию провоспалительных цитокинов Th-1, таких как IFN γ , IL-12, TNF α , и усиление продукции цитокинов Th2, таких как IL-10 и трансформирующий фактор роста (TGF- β), являющихся противовоспалительными [17]. Таким образом, стимуляция β 2-AR, находящихся на клетках иммунной системы, модулирует иммунный ответ — снижает активность врожденного и клеточного звена специфического иммунитета и усиливает активность гуморального звена адаптивного иммунного ответа. В целом стимуляция β 2-AR приводит к снижению воспалительных и усилению противовоспалительных эффектов иммунного ответа.

Результаты исследований иммунологических показателей пациентов ХО с редким аллелем гена ADRB2 свидетельствуют об усилении

реакций врожденного иммунитета и подавлении реакций гуморального звена специфического иммунного ответа. Активация механизмов неспецифической резистентности и подавление гуморального звена специфического иммунитета у пациентов ХО с наличием минорного аллеля гена β 2-AR выражена в большей степени, чем в целом по всей группе с хроническим описторхозом. Вероятно, это является неблагоприятным эффектом данной мутации на течение инвазионной болезни, так как у пациентов с редким аллелем этого гена иммунный ответ избыточен и, возможно, переходит границы физиологической нормы.

Исследования иммунологических показателей пациентов ХО с наличием минорного аллеля (rs699) гена ангиотензиногена (AGT) продемонстрировало достоверное снижение относительного количества лимфоцитов в группе без мутации. Относительное количество В-лимфоцитов в этой же группе повышено. Концентрация общего IgM у пациентов с мутацией снижена (табл. 2).

Ген AGT кодирует белок ангиотензиноген, который служит предшественником ангиотензина-II, обладающего вазопрессорной ак-

Таблица 3. Иммунологические показатели у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от наличия или отсутствия минорного аллеля rs1799983 гена NOS3

Table 3. Immunological parameters in patients with chronic opisthorchiasis with/without minor allele rs1799983 of the NOS3 gene

Показатель, единица измерения Parameter, unit of measurement	Отсутствие минорного аллеля, $M \pm m / Me (Q_{25} - Q_{75})$ Without minor allele, $M \pm m / Me (Q_{25} - Q_{75})$ n = 17	Наличие минорного аллеля, $M \pm m / Me (Q_{25} - Q_{75})$ With minor allele, $M \pm m / Me (Q_{25} - Q_{75})$ n = 34	Сравнение групп, p Group comparison, p
НСТстим., % NBT stimulated, %	37 (32,5–44,5)	46,5 (34–51)	0,049 U-тест/U-test
НСТстим./НСТспонт. NBT stimulated/NBT spontaneous	2 (1,415–2,5)	2,5 (2,0–3,3)	0,040 U-тест/U-test
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	45 $\pm$ 1	49,3 $\pm$ 11,7	0,05 Т-тест/T-test

тивностью. Есть данные подтверждающие связь этого протеина с иммунным ответом при развитии АГ. Ангиотензин II обладает значительным провоспалительным действием, индуцируя рекрутирование моноцитов и лимфоцитов в субэндотелиальное пространство, увеличивая экспрессию молекул клеточной адгезии, агрегацию тромбоцитов и секрецию цитокинов, хемокинов и факторов роста, которые вовлечены в развитие атеросклероза и воспаление сосудистой стенки. Ангиотензин II определяет дифференцировку иммунных клеток в клетки провоспалительного фенотипа и последующую продукцию ими провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IFN γ , IL-17 TNF α , что усиливает окислительный стресс [18]. Т-клетки активируются и проникают в ткани в ответ на стимуляцию ангиотензином II. При ангиотензин II-зависимой артериальной гипертензии наблюдается увеличение Th-клеток; дисбаланс Т-хелперных лимфоцитов с увеличением Th1-типа и снижением Th2-типа в селезенке и почках; увеличение количества CD8⁺ Т-клеток и дважды негативных Т-клеток (CD3⁺CD4⁻CD8⁻); потеря адапторного белка лимфоцитов LNK (также известного как SH2B3) и увеличение хемокина RANTES. Также было отмечено увеличение количества Т-клеток памяти CD3⁺CD45RO⁺. Роль В-клеток не столь очевидна, однако в развитии ангиотензин-II-зависимой гипертензии она также существенна [4, 18, 22, 25].

Результаты исследований иммунологических показателей у пациентов ХО с редким аллелем гена AGT по сравнению с пациентами с частым аллелем указывают на отличия в адаптивном иммунном ответе. У пациентов с мутацией гена AGT наблюдается снижение относительного количества лимфоцитов, В-лимфоцитов; снижена продукция общего иммуноглобулина М, что может указывать на подавление механизмов клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунного ответа. По-видимому, у пациентов с минорным аллелем гена AGT активация иммунного ответа выражена в меньшей степени. Возможно, это способствует уменьшению повреждений, вызванных гиперактивным иммунным ответом на описторхозную инвазию. В таком случае эта мутация благоприятна для пациентов с описторхозной инвазией и заболевание может протекать в более легкой степени, ведь в патогенезе описторхоза значимую роль играют иммунопатологические реакции, а от характера сформированного иммунного ответа на инвазию зависит степень патологических изменений в организме человека [11].

Исследования показателей иммунного ответа пациентов ХО в группах с наличием и отсут-

ствием мутации rs1799983 гена NOS3 (синтаза окиси азота) выявили следующие отличия: повышение показателя бактерицидности нейтрофилов — стимулированного НСТ-теста и повышение индекса стимуляции этого теста в группе с редким аллелем. Относительное количество хелперов (CD4⁺) у пациентов с мутацией гена NOS3 повышено (табл. 3).

Ген NOS3 кодирует эндотелиальную синтазу окиси азота (NOS3), которая участвует в синтезе оксида азота (NO) в клетках эндотелия сосудов. Окись азота является нейромедиатором, вызывает расслабление гладких мышц сосудов, участвует в защите от патогенов, регулирует программируемую гибель и пролиферацию клеток, играет важную роль в секреторной и репродуктивной системе [7]. Снижение активности NO-синтазы может привести к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [21].

У пациентов с хроническим описторхозом наблюдается активация механизмов врожденного иммунного ответа. При наличии минорного аллеля гена синтазы окиси азота у пациентов с ХО показатели врожденного иммунного ответа также демонстрируют активацию, но по показателям стимулированного НСТ-теста и соотношению НСТстим./НСТспонт. можно судить о большем бактерицидном потенциале фагоцитирующих клеток, чем в отсутствие мутации гена NOS3. Наблюдаются изменения в клеточном звене адаптивного иммунного ответа: увеличение количества CD4⁺-лимфоцитов (характерное для описторхозной инвазии) более выражено у пациентов с мутацией. Возможно, мутация гена NOS3 неблагоприятна для пациентов ХО, так как приводит к усилению иммунного реагирования на описторхозную инвазию.

Заключение

При гельминтозах реакция иммунной системы, направленная на защиту от инвазии, является одновременно одним из главных механизмов патогенеза: иммунологические реакции, переходя границы адекватного физиологического ответа, становятся иммунопатологическими [13], являясь причиной тяжелых органических поражений. Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что мутации генов, ассоциированных с развитием гипертензии, могут влиять на иммунное реагирование организма в ответ на заражение возбудителем описторхоза — усиливать или ослаблять иммунный ответ. Выявление исследованных полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием АГ, у пациентов с ХО позволит осуществлять индивидуальный подход в терапии.

Список литературы/References

1. Бакштановская И.В., Степанова К.Б., Озерова А.Н., Степанова Т.Ф., Зматракова Е.А. Показатели функций гепатобилиарной системы у больных хроническим описторхозом с генетической предрасположенностью к развитию сахарного диабета 2 типа // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2023. № 1. С. 3–9. [Bakshtanovskaya I.V., Stepanova K.B., Ozerova A.N., Stepanova T.F., Zmatrakova E.A. Indicators of the functions of the hepatobiliary system in patients with chronic opisthorchiasis with a genetic predisposition to the development of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni* = *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*, 2023, no. 1, pp. 3–9. (In Russ.)] doi: 10.33092/0025-8326mp2023.1.3-9
2. Бебякова Н.А., Куба А.А., Феликсова О.М., Хромова А.В. Анализ влияния полиморфизма 894G>Т гена NOS3 на продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов. 2016. [Bebyakova N.A., Kuba A.A., Felixova O.M., Khromova A.V. Analysis of the effect of the 894G>T polymorphism of the NOS3 gene on the production of vasoactive endothelial factors. 2016. (In Russ.)] URL: <https://izron.ru/articles/sovremennaya-meditsina-aktualnye-voprosy-i-perspektivy-razvitiya-sbornik-nauchnykh-trudov-po-itogam-sektsiya-19-mediko-biologicheskie-nauki-spetsialnost-14-03-00/analiz-vliyaniya-polimorfizma-894g-t-gena-nos3-na-produktsiyu-vazoaktivnykh-endotelialnykh-faktorov>
3. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 148–156. [Borisov A.G., Savchenko A.A., Kudryatsev I.V. Features of the immune response during viral infection. *Infektsiya i иммунитет* = *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 148–156. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-148-156
4. Выхристенко Л.Р., Счастливенко А.И., Прокошина Н.Р. Влияние системы иммунитета на формирование артериальной гипертензии. Обзор литературы // Вестник ВГМУ. 2019. Т. 18, № 4. С. 17–27. [Vykhristenko L.R., Shchastvenko A.I., Prokoshina N.R. The influence of the immune system on the formation of arterial hypertension. Literature review. *Vestnik VGMU* = *Proceedings of Voronezh State University*, 2019, vol. 18, no. 4, pp. 17–27. (In Russ.)] doi: 10.22263/2312-4156.2019.4.17
5. 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. [Grigorieva S.A., Kosyreva 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. *Infektsiya i иммунитет* = *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 177–183. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-ISI-1334
6. Григорьева С.А., Степанова К.Б., Степанова Т.Ф., Кальгина Г.А., Курлаева Л.В. Различия иммунного реагирования у пациентов с хронической описторхозной инвазией в зависимости от наличия клинических проявлений заболеваний органов гепатобилиарной системы // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 2. С. 363–368. [Grigorieva S.A., Stepanova K.B., Stepanova T.F., Kalgina G.A., Kurlaeva L.V. Differences in immune response in patients with chronic opisthorchiasis invasion related to clinical manifestations of hepatobiliary system diseases. *Infektsiya i иммунитет* = *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 363–368. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-DII-2099
7. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. [Kuznetsova V.L., Solovyeva A.G. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = *Modern Problems of Science and Education*, 2015, no. 4. (In Russ.)] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (01.07.2024)
8. Курлаева Л.В., Степанова Т.Ф., Степанова К.Б., Косырева А.Н., Бакштановская И.В., Кальгина Г.А., Григорьева С.А. Иммунологические показатели у больных хроническим описторхозом при наличии мутаций в генах, ассоциированных с предрасположенностью к остеопорозу // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 5. С. 923–930. [Kurlaeva L.V., Stepanova T.F., Stepanova K.B., Kosyreva A.N., Baksthanovskaya I.V., Kalgina G.A., Grigorieva S.A. Immunological parameters in patients with chronic opisthorchiasis bearing gene mutations associated with osteoporosis-predisposition. *Infektsiya i иммунитет* = *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, vol. 13, no. 5, pp. 923–930. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-IPI-8486
9. 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.)] URL: <https://eabur.unatlib.ru/items/aab663fa-c36c-4252-9d0a-e171ff10c84a> (01.08.2024)
10. Пахомия Н.С., Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии // Земский Врач. 2014. № 3–4 (24). С. 21–24. [Pakhomia N.S., Uryasev O.M., Shakhanov A.V. Some genes polymorphism role in arterial hypertension realization. *Zemskii Vrach* = *Zemsky Doktor*, 2014, no. 3-4 (24), pp. 21–24. (In Russ.)]
11. Степанова Т.Ф. Описторхоз: новый взгляд на инвазионную болезнь, основы клинической реабилитации, методологию крупномасштабных оздоровительных работ. Тюмень: Изд-во ТГУ, 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. Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Имаева Э.Б., Мирсаева Г.Х., Мустафина О.Е. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21, № 3. С. 259–266. [Timasheva Ya.R., Nasibullin T.R., Imaeva E.V., Mirsaeva G.Kh., Mustafina O.E. Beta-adrenoreceptor gene polymorphisms and the risk of essential hypertension. *Arterial'naya gipertenziya* = *Arterial Hypertension*, 2015, vol. 21, no. 3, pp. 259–266. (In Russ.)] doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-259-266
13. Филимонова Л.А., Борисенко Т.А. Описторхоз, клинические проявления // Сибирское медицинское обозрение. 2006. Т. 39, № 2. [Filimonova L.A., Borisenko T.A. Opisthorchiasis, clinical. *Siberian Medical Review*, 2006, vol. 39, no. 2. (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, pp. 126–127. (In Russ.)]
15. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Иванов В.М., Капустина А.В., Деев А.Д. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. 2006. № 4. С. 45–50. [Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V., Timofeeva T.N., Ivanov V.M., Kapustina A.V., Deev A.D. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2006, no. 4, pp. 45–50. (In Russ.)]
16. Agita A., Alsagaff M.T. Inflammation, immunity, and hypertension. *Acta Med. Indones.*, 2017, vol. 49, no. 2, pp. 158–165.
17. Cosentino M., Marino F., Maestroni G.J. Sympathoadrenergic modulation of hematopoiesis: a review of available evidence and of therapeutic perspectives. *Front. Cell. Neurosci.*, 2015, no. 9: 302. doi: 10.3389/fncel.2015.00302
18. Da Silva C.H.N.D., Guedes, I.H.L., de Lima J.C.S., Sobrinho, J.M.D.R., Dos Santos A.A. Reactions triggered by the immune system in hypertensive conditions and consequences for damage to target organs: a review. *Curr. Cardiol. Rev.* 2023; vol. 19, no. 2. e200922208959. doi: 10.2174/1573403X18666220920090632
19. Drummond G.R., Vinh A., Guzik T.J., Sobi S.G. Immune mechanisms of hypertension. *Nat. Rev. Immunol.*, 2019, no. 8, pp. 517–532. doi: 10.1038/s41577-019-0160-5
20. Hashmat S., Rudemiller N., Lund H., Abais-Battad J.M., Van Why S., Mattson D.L. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2016, vol. 311, no. 3, pp. F555–F561. doi: 10.1152/ajprenal.00594.2015
21. Kobashi G., Yamada H., Ohta K., Ebina Y., Fujimoto S. Endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) variant and hypertension in pregnancy. *Am. J. Med. Genet.*, 2001, vol. 103, no. 3, pp. 241–244.
22. Mikolajczyk T.P., Guzik T.J. Adaptive immunity in hypertension. *Curr. Hypertens Rep.*, 2019, vol. 21, no. 9: 68. doi: 10.1007/s11906-019-0971-6
23. Mohammadpour H., MacDonald C.R., Qiao G., Chen M., Dong B., Hylander B.L., McCarthy P.L., Abrams S.I., Repasky E.A. β 2 adrenergic receptor-mediated signaling regulates the immunosuppressive potential of myeloid-derived suppressor cells. *J. Clin. Invest.*, 2019, vol. 129, no. 12, pp. 5537–5552. doi: 10.1172/JCI129502
24. Scanzano A., Cosentino M.M. Adrenergic regulation of innate immunity: a review. *Front. Pharmacol., Sec. Inflammation Pharmacology*. 2015, vol. 6. doi: 10.3389/fphar.2015.00171
25. Vázquez-Oliva G., Fernández-Real J.M., Zamora A., Vilaseca M., Badimón L. Lowering of blood pressure leads to decreased circulating interleukin-6 in hypertensive subjects. *J. Hum. Hypertens*, 2005, no. 6, pp. 457–462. doi: 10.1038/sj.jhh.1001845

Авторы:

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

Степанова К.Б., к.м.н., доцент, директор ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

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

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

Бакштановская И.В., к.б.н., руководитель группы молекулярно-генетических и паразитологических исследований, ученый секретарь ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Кальгина Г.А., к.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель 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;

Stepanova K.B., PhD (Medicine), Associate Professor, Director of Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Stepanova T.F., DSc (Medicine), Professor, Head Researcher, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

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

Bakshtanovskaya I.V., PhD (Biology), Head of the Molecular Genetic and Parasitological Research Group, Scientific Secretary, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Kalgina G.A., PhD (Biology), Leading Researcher, Head of the 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.