

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



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

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

Резюме. Для выявления особенностей функционирования иммунной системы у больных хроническим описторхозом с наличием мутаций в локусах, ассоциированных с предрасположенностью к развитию остеопороза, проведены комплексные исследования клеточного и гуморального звеньев 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 иммуноглобулинов классов М, G, А и Е. Выявлены различия в функциональном состоянии различных звеньев иммунной системы. У больных хроническим описторхозом при наличии полиморфизма rs1544410 гена, кодирующего внутриклеточный рецептор витамина D, достоверно ниже относительное количество Т-хелперов, чем в группе с нормальным аллелем. При наличии полиморфизма rs1800012 гена, кодирующего $\alpha 1$ -цепь коллагена I типа, достоверно выше абсолютное количество лимфоцитов, ниже — показатели спонтанного и стимулированного НСТ-теста, значительно ниже — количество DN-Т лимфоцитов (как в относительном, так и в абсолютном значении). При наличии мутации rs3736228 гена, кодирующего трансмембранный рецептор липопротеинов низкой плотности, ниже уровень миелопероксидазы и индекс стимуляции нейтрофилов, выше поглотительная активность нейтрофилов. Наличие мутации rs2234693 гена рецептора эстрогена приводит к достоверному повышению показателя стимулированного НСТ-теста и концентрации IgG. Таким образом, у пациентов с хроническим описторхозом при наличии мутаций генов COL1 A1, LRP5, ESR1(rs2234693) изменяются как неспецифические врожденные реакции иммунной системы, так и показатели адаптивного звена иммунитета; мутации гена VDR приводят к изменениям только адаптивного иммунитета. Анализ полученных результатов позволяет предполагать, что наличие мутаций, связанных с развитием остеопороза, оказывает модулирующий эффект на иммунный ответ при хронической описторхозной инвазии. Выявление поли-

Адрес для переписки:

Курлаева Любовь Владимировна
625026, Россия, г. Тюмень, ул. Республики, 147,
ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии
Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (905) 820-29-34.
E-mail: kuzolii@mail.ru

Contacts:

Lyubov' V. Kurlaeva
625026, Russian Federation, Tyumen, Respubliki str., 147,
Tyumen Region Infection Pathology Research Institute.
Phone: +7 (905) 820-29-34.
E-mail: kuzolii@mail.ru

Для цитирования:

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. doi: 10.15789/2220-
7619-IPI-8486

Citation:

Kurlaeva L.V., Stepanova T.F., Stepanova K.B., Kosyрева A.N.,
Bakshantovskaya I.V., Kalgina G.A., Grigorieva S.A. Immunological
parameters in patients with chronic opisthorchiasis bearing gene mutations
associated with osteoporosis-predisposition // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 5, pp. 923–930.
doi: 10.15789/2220-7619-IPI-8486

морфных генов, связанных с метаболическими нарушениями костной ткани и изучение иммунологического профиля у пациентов с хронической описторхозной инвазией позволит реализовать индивидуальный подход в лечении этих больных.

Ключевые слова: иммунный ответ, неспецифическая резистентность, адаптивный иммунитет, хронический описторхоз, генетические полиморфизмы, остеопороз.

IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OPISTHORCHIASIS BEARING GENE MUTATIONS ASSOCIATED WITH OSTEOPOROSIS-PREDISPOSITION

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

Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation

Abstract. To identify the features of the immune system functioning in patients with chronic opisthorchiasis bearing mutations in loci associated with predisposition to developing osteoporosis, comprehensive studies of cellular and humoral arms were carried out. The state of the phagocytic system was assessed by assessing absorption, metabolic activity and reactive oxygen species formation to restore nitrosine tetrazolium (spontaneous and stimulated NBT test). The phenotype of lymphocytes was determined by flow cytometry. The humoral immune arm was evaluated by the number of immunoglobulin classes M, G, A and E. Differences in the functional state of various arms of the immune system were revealed. In patients with chronic opisthorchiasis in the presence of rs1544410 polymorphism of the gene encoding the intracellular vitamin D receptor, the relative number of T-helper cells is significantly lower than in the group with the normal allele. In the presence of rs1800012 polymorphism of the gene encoding the α 1-chain of type I collagen, the absolute lymphocyte count is significantly higher, spontaneous and stimulated NBT test were lower, the number of DN-T lymphocytes is significantly lower (both in relative and absolute values). In the presence of the rs3736228 mutation of the gene encoding the transmembrane low-density lipoprotein receptor, the level of myeloperoxidase and the neutrophil stimulation index are lower, the absorption activity of neutrophils is higher. The presence of the rs2234693 mutation for estrogen receptor gene leads to significantly increased level of stimulated NBT test and IgG concentration. Thus, patients with chronic opisthorchiasis bearing mutations in the COL1 A1, LRP5, ESR1(rs2234693) genes, have altered both nonspecific innate reactions and parameters of the adaptive immune arm; mutation of the VDR gene solely affects adaptive immunity. Analysis of the results suggests that the presence of mutations associated with the development of osteoporosis has a modulating effect on the immune response in chronic opisthorchiasis invasion. The identification of polymorphic genes associated with metabolic disorders of bone tissue and the study of the immunological profile in patients with chronic opisthorchiasis invasion will allow to implement an individual approach in the treatment of such patients.

Key words: immune response, nonspecific resistance, adaptive immunity, chronic opisthorchiasis, genetic polymorphisms, osteoporosis.

Введение

Вопросы о механизмах функционирования иммунной системы при хроническом описторхозе по-прежнему актуальны. В хронической фазе описторхоза основное значение имеют воспалительно-пролиферативные процессы, важны интенсивность и длительность инвазии [15]. Многолетние исследования иммунного статуса у людей с хронической описторхозной инвазией продемонстрировали активацию неспецифической резистентности (повышение значений кислородзависимой бактерицидности (НСТ-тест)), активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов, повышение концентрации IL-8, высокое содержание хелперов и Т-лимфоцитов с поздним маркером активации (CD3⁺HLA-DR⁺), снижение показателей адаптивного клеточного иммунитета (сниженное количество цитотоксических лимфоцитов), активацию гуморального звена иммунитета (повышение концентрации общих IgA, IgM и IgE), повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов) [2, 4].

Существует взаимосвязь между функционированием костной и иммунной систем организма. В регуляции дифференцировки костной ткани и активации иммунной системы принимают участие одни и те же белки (интерлейкины-1 и -6, фактор некроза опухоли и др.). Обнаружены общие для клеток обеих систем рецепторы, факторы транскрипции, сигнальные пути. Остеобласты участвуют в регуляции образования иммуноцитов, синтезируя гранулоцитарный, макрофагальный колониестимулирующие факторы. Клетки иммунной системы с помощью синтезируемых ими медиаторов способны как усиливать процессы костной резорбции, так и тормозить их. Так, например, прямым ингибитором остеокластогенеза является IL-10, а трансформирующий фактор роста TGF- β , который синтезируют макрофаги и Т-лимфоциты, способен вызывать хемотаксис остеобластов, усиливать их пролиферацию [16]. Это дает основания предполагать, что полиморфизмы генов, ассоциированных с развитием остеопороза,

роза, влияющие на перестройку и активацию метаболических процессов организма, тем самым могут воздействовать на иммунный ответ у больных хроническим описторхозом.

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

Материалы и методы

Исследованы образцы венозной крови 22 пациентов с диагнозом «Описторхоз, хроническая фаза заболевания». Все пациенты дали информированное согласие на использование биологического материала в настоящем исследовании. Медиана возраста обследуемых составила 48 лет (IQR 38–59). 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 [11]. Метаболическую активность нейтрофилов определяли цитохимическим методом восстановления нитросинего тетразолия до диформаза (НСТ-тест спонтанный и стимулированный 10% раствором пирогенала) [11]. Спонтанный НСТ-тест отражал степень активации кислородзависимого метаболизма и связанную с ним наработку свободных радикалов, стимулированный вариант (*in vitro*) характеризовал функциональный резерв [17]. Уровень миелопероксидазы нейтрофилов выявляли спектрофотометрическим методом [17]. 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⁺), НК-клетки (CD3⁻CD16/56⁺CD45⁺), В-лимфоциты (CD3⁻CD19⁺CD45⁺). Абсолютные значения были получены по двухплатформенной технологии с использованием результатов гематологического анализа. Концентрацию иммуноглобулинов М, G, A, и E в сыворотке крови опре-

деляли иммуноферментным методом 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 с помощью коммерческих наборов «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 «ОСТЕО-скрин»), предназначенных для оценки предрасположенности к развитию остеопороза путем обнаружения полиморфизмов в локусах:

- rs1544410 гена VDR (Рецептор к витамину D);
- rs1800012 гена COL1 A1 (Коллаген тип 1);
- rs3736228 гена LRP5 (Рецептор к липопротеинам низкой плотности);
- rs2234693 и rs9340799 гена ESR1 (Эстрогеновый рецептор);
- rs4988235 гена LCT (Лактаза).

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 остеопорозу. В статье представлены достоверно различающиеся показатели ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты нашего исследования показали: у пациентов полиморфизмом rs1544410 гена, кодирующего внутриклеточный рецептор витамина D, выявлено достоверно ($p = 0,02$, Т-тест) меньшее относительное количество Т-хелперов $40,5 \pm 3,24$ по сравнению с пациентами без данной мутации — $49 \pm 1,24$. Такое отсутствие повышения количества Т-хелперов может быть

связано с недостаточностью иммунного ответа на описторхозную инвазию у пациентов с наличием минорного аллеля. Ген VDR кодирует белок-рецептор витамина D, способный изменять экспрессию генов, вовлеченных как в гомеостаз кальция, так и в иммунный ответ [13]. Ферменты, метаболизирующие витамин D, и рецепторы к витамину D присутствуют во многих типах клеток, включая иммунные (антигенпрезентирующие клетки, Т-клетки, В-клетки и моноциты) [25]. Витамин D влияет как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет, участвует в клеточной пролиферации и дифференцировке [5, 14], усиливает противомикробное действие макрофагов и моноцитов, повышает фагоцитарную функцию иммунных клеток, увеличивает продукцию IL-10, ингибирует цитокины IL-2 и IL-17 [20]. Применение высоких доз кальцитриола у здоровых людей приводит к значительному снижению уровня провоспалительного цитокина — IL-6 [14]. Количество VDR на CD3⁺CD4⁺ лимфоцитах коррелирует со степенью их дифференцировки, что говорит о потенциальной восприимчивости Т-хелперов к витамину D [9] и может быть связано с изменением их реакции на описторхозную инвазию при наличии исследуемой мутации.

У пациентов с хронической описторхозной инвазией при наличии полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 обнаружены отличия от группы без мутации по нескольким показателям (табл. 1).

В реакциях врожденного иммунитета наблюдается достоверное снижение образования активных форм кислорода нейтрофилами в спонтанном НСТ-тесте $11,50 \pm 1,85\%$ по сравнению с лицами без данной мутации — $22,44 \pm 2,09\%$, а также меньшие значения показателя стимулированного НСТ-теста — $34,25 \pm 2,25$ против $44,06 \pm 2,05\%$ соответственно. При этом в группе с наличием мутантного аллеля показатели находятся в пределах границ физиологической нормы, в отличие от группы без мутации, где регистрируется их более выраженная реакция на описторхозную инвазию. Сохранение нормальной реакции нейтрофилов у больных описторхозом с наличием минорного аллеля свидетельствует о менее выраженной реакции на антиген, а также о сохранении высокого бактерицидного потенциала этих клеток. У больных с мутантным аллелем обнаружено достоверно более высокое абсолютное количество лимфоцитов $2122 \pm 120,54$ кл/мкл, чем в группе без мутации $1721 \pm 66,5$ кл/мкл. Таким образом, мутация в гене коллагена I типа, влияющая на структурно-функциональные характеристики самого распространенного протеина костного матрикса и способствующая развитию остеопороза [1, 7], способна модифицировать иммунную реакцию на описторхозную инвазию, снижая реакции врожденного иммунитета.

У больных ХО при наличии мутации rs3736228 гена LRP5 выявлены изменения в показателях врожденного иммунитета (табл. 2).

Таблица 1. Иммунологические показатели у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от наличия или отсутствия минорного аллеля rs1800012 гена COL1 A1

Table 1. Immunological parameters in patients with chronic opisthorchiasis, depending on the presence or absence of a minor allele rs1800012 of the gene COL1 A1

Показатели Indicators	Наличие минорного аллеля, n = 4 Presence of a minor allele, n = 4 M±m/Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Отсутствие минорного аллеля, n = 18 Absence of a minor allele, n = 18 M±m/Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	P
НСТ, % NBT, %	11,5±1,85	22,44±2,09	0,002 T-test
НСТ ст., % NBT st., %	34,25±2,25	44,06±2,05	0,03 T-test
Лимфоциты, кл/мкл Lymphocytes, cells/μl	2122±120,54	1721±66,5	0,03 T-test

Таблица 2. Иммунологические показатели у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от наличия или отсутствия минорного аллеля rs3736228 гена LRP5

Table 2. Immunological parameters in patients with chronic opisthorchiasis with or without minor allele rs3736228 of the LRP5 gene

Показатели Indicators	Наличие минорного аллеля, n = 7 Presence of a minor allele, n = 7 M±m	Отсутствие минорного аллеля, n = 15 Absence of a minor allele, n = 15 M±m	P
МП, у.е. MP, c.u.	482±87,01	797±111	0,04 T-test
ФАН, % PAN, %	85,17±1,01	76,13±1,94	0,01 T-test

Таблица 3. Иммунологические показатели у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от наличия или отсутствия минорного аллеля rs2234693 гена ESR1

Table 3. Immunological parameters in patients with chronic opisthorchiasis with or without minor allele rs2234693 of the ESR1 gene

Показатели Indicators	Наличие минорного аллеля, n = 14 Presence of a minor allele, n = 14 M±m/Me (Q₂₅-Q₇₅)	Отсутствие минорного аллеля, n = 8 Absence of a minor allele, n = 8 M±m/Me (Q₂₅-Q₇₅)	P
НСТ ст., % NBT st., %	42,86±2,32	34,63±3,2	0,04 T-test
IgG, мг/мл IgG, mg/ml	20,95 (IQR 13–25)	10,05 (IQR 8–14)	0,04 U-test

При наличии минорного аллеля достоверно ниже уровень фермента нейтрофилов миелопероксидазы (482 ± 87 у.е.) по сравнению с уровнем миелопероксидазы у пациентов без минорного аллеля (797 ± 111 у.е.), что можно оценивать как протективное влияние мутации, так как в ответ на описторхозную инвазию резко повышается активность миелопероксидазы, а этот фермент, будучи сильным окислителем, способен вызвать повреждение окружающих тканей макроорганизма. Обнаружен более высокий процент фагоцитарной активности нейтрофилов — $85,17 \pm 1,01$ против $76 \pm 1,94\%$, что говорит об большей активации показателей неспецифической резистентности организма в исследуемой группе больных ХО по сравнению с больными ХО без мутации.

LRP5 — трансмембранный рецептор липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), который служит корецептором Wnt сигнального пути и играет ключевую роль в пролиферации и дифференциации различных клеток [8, 12]. Полиморфные варианты рецептора к ЛПНП зависят от нарушения передачи сигналов системой Wnt и тем самым влияют на метаболизм остеобластов во время остеогенеза, связаны с минеральной плотностью кости и с предрасположенностью к остеопорозу [19, 23, 24]. ЛПНП принимают участие в иммунном ответе, связанном с процессами воспаления и зависящем от воздействия провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли, IL-1 β и IL-6 [3]. Полиморфизм rs3736228 гена LRP5, как и полиморфизмы других участников Wnt-сигнального пути, ассоциирован с состояниями иммунной системы, обеспечивающими самоподдерживающееся воспаление [21], что может объяснять выявленные изменения в реакциях врожденного иммунитета у больных ХО при наличии исследуемой мутации LRP5.

У пациентов с ХО — носителей минорного аллеля rs2234693 гена ESR1 достоверно выше показатель стимулированного НСТ-теста ($42,86 \pm 2,32\%$), чем у пациентов без мутации ($34,63 \pm 3,2\%$), а также концентрация IgG — $20,95$ (IQR 13–25) мг/мл против $10,05$ (IQR

8–14) мг/мл (табл. 3). Следовательно, у пациентов с наличием полиморфизма rs2234693 гена эстрогенового рецептора выявляется более высокий бактерицидный потенциал нейтрофилов, а также более выраженная активация гуморального иммунного ответа, чем у больных ХО без мутации.

Полиморфизмы генов эстрогеновых рецепторов ассоциированы с минеральной плотностью костной ткани, костным ремоделированием и переломами костей [6]. Женские половые гормоны подавляют синтез факторов дифференцировки и активности остеокластов, стимулируют синтез остеопротегерина, подавляющего активность остеокластов и способствующего их апоптозу, а также TGF- β , который увеличивает продолжительность существования остеобластов за счет снижения их апоптоза [10]. Наряду с влиянием на костную ткань и участием в развитии остеопороза известно существенное влияние эстрогенов на иммунную систему: рецепторы эстрогена обнаружены во многих типах иммунных клеток, включая В- и Т-лимфоциты, дендритные и НК-клетки. Эстрогены влияют на реакции врожденного иммунитета — стимулируют синтез так называемых молекул адгезии (благодаря которым лимфоциты могут закрепиться в очаге повреждения), повышают уровень Т-хелперов и снижают содержание Т-супрессоров, активируют В-систему иммунитета, что приводит к повышению содержания антител [18]. Синтез цитокинов (TNF α , IL-1, IL-6) макрофагами регулируется эстрогенами, в частности, путем модуляции экспрессии CD16 [22]. Возможно поэтому в настоящем исследовании удалось выявить изменения иммунологических показателей врожденного и гуморального иммунитета у больных ХО с наличием минорного аллеля rs2234693 гена ESR1.

При наличии мутаций rs9340799 гена ESR1 и rs4988235 гена LCT у обследованных с хроническим описторхозом не выявлено достоверных отличий в исследованных показателях иммунной системы от лиц без данных мутаций.

Заключение

Анализ иммунологических показателей и молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском возникновения остеопороза, у больных хроническим описторхозом выявил отличия в функционировании иммунной системы у лиц с наличием мутаций от пациентов, у которых исследуемые мутации не обнаружены.

Полученные результаты показывают, что мутации генов COL1A1, LRP5, ESR1 (rs2234693) при хроническом описторхозе оказывают влияние как на неспецифические врожденные реакции иммунной системы, так и на адаптивное звено иммунитета.

Мутация гена VDR у пациентов с ХО приводит к изменениям только адаптивного иммунного ответа. Наличие минорного аллеля полиморфизма rs1544410 гена, кодирующего внутриклеточный рецептор витамина D, препятствует повышению содержания Т-хелперов в периферической крови при описторхозной инвазии.

Обнаружено, что мутация rs1800012 гена COL1A1 модифицирует врожденный иммунный ответ на описторхозную инвазию — отсутствие активности кислородзависимой бактерицидности нейтрофилов.

Показано модифицирующее влияние полиморфизма rs3736228 гена LRP5 на реакции врожденного иммунитета: при наличии минорного аллеля, меняющем проведение сигналов Wnt-пути, наблюдается усиление фагоцитарной способности нейтрофилов и предотвращение активации фермента миелопероксидазы.

В нашем исследовании среди полиморфизмов гена ESR1 только rs2234693 оказался связан с повышением бактерицидного потенциала нейтрофилов и гуморального иммунного ответа на описторхозную инвазию.

Часть выявленных нами отличий в функционировании компонентов иммунной системы в группах с минорным аллелем могут рассматриваться как компенсирующие нарушения, вызванные описторхозной инвазией (например, активность миелопероксидазы нейтрофилов при наличии мутации rs 3736228 гена LRP5), а часть — как усугубляющие их. Анализ результатов позволяет предполагать, что наличие исследованных мутаций в генах VDR, COL1A1, LRP5, ESR1 (rs2234693) оказывает влияние на иммунологические показатели описторхозной инвазии и проявления особенностей иммунного ответа у больных хроническим описторхозом.

Список литературы/References

1. Гребенникова Т.А., Трошина В.В., Белая Ж.Е. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике // *Consilium Medicum*. 2019. Т. 21, № 4. С. 97–102. [Grebennikova T.A., Troshina V.V., Belaia Zh.E. Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice *Consilium Medicum*, 2019, vol. 21, no. 4, pp. 97–102. (In Russ.)] doi: 10.26442/20751753.2019.4.190323
2. 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 immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 177–183. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-ISI-1334
3. Доценко М., Алексейчик Д., Панкратова Ю., Алексейчик С., Доценко К., Санкович Е. Холестерин и иммунитет: клинико-иммунологические параллели // *Наука и инновации*. 2015. № 4 (146). С. 59–64. [Dotsenko M., Alekseychik D., Pankratova Yu., Alekseychik S., Dotsenko K., Sankovich E. Cholesterol and immunity: clinical and immunological parallels *Nauka i innovatsii = Science and Innovation*, 2015, no. 4 (146), pp. 59–64. (In Russ.)]
4. Кальгина Г.А., Степанова Т.Ф., Степанова К.Б., Григорьева С.А., Курлаева Л.В. Клетки иммунной системы и цитокины у людей с хронической описторхозной инвазией // *Важнейшие вопросы инфекционных болезней: шестой сборник научных работ*. Тюмень, 2018. С. 41–44. [Kalgina G.A., Stepanova T.F., Stepanova K.B., Grigorieva S.A., Kurlaeva L.V. Immune system cells and cytokines in people with chronic opisthorchiasis invasion. In: *The most important issues of infectious diseases: The sixth collection of scientific papers*. Tyumen, 2018, pp. 41–44. (In Russ.)]
5. Корнишева В.Г., Кукушкина К.С. Значение витамина D в иммунной системе и патогенезе аутоиммунных процессов кожи (обзор) // *Проблемы медицинской микологии*. 2018. Т. 20, № 3. С. 15–20 [Kornisheva V.G., Kukushkina K.S. Significance of vitamin D in the immune system and the pathogenesis of autoimmune processes of the skin (review) *Problemy meditsinskoi mikologii = Problems in Medical Mycology*, 2018, vol. 20, no. 3, pp. 15–20. (In Russ.)]
6. Крылов М.Ю., Греченко А.В., Самаркина Е.Ю., Торопцова Н.В., Короткова Т.А., Никитинская О.А., Мякоткин В.А., Беневоленская Л.И. Ассоциация минеральной плотности костной ткани с полиморфизмом гена альфа рецептора эстрогена (ESRα) при постменопаузальном остеопорозе // *Научно-практическая ревматология*. 2005. № 1. С. 8–11. [Krylov M.Yu., Grechenko A.V., Samarkina E.Yu., Toropectsova N.V., Korotkova T.A., Nikitinskaya O.A., Myakotkin V.A., Benevolenskaya L.I. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor alpha gene (ESRα) in postmenopausal osteoporosis *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*, 2005, no. 1, pp. 8–11. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2005-548

7. Майлян Э.А. Ассоциация полиморфизма SP1 гена COL1A1 с развитием остеопороза у женщин с различной длительностью постменопаузы // Вятский медицинский вестник. 2017. Т. 3, № 55. С. 35–41. [Mailyan E.A. Association of polymorphism SP1 of the COL1A1 gene with the development of osteoporosis in women with different duration of postmenopause *Vyatskii meditsinskii vestnik = Vyatka Medical Bulletin*, 2017, vol. 3, no. 55, pp. 35–41. (In Russ.)]
8. Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути // Остеопороз и остеопатии. 2015. № 2. С. 15–19. [Maylyan E.A. Multifactorial etiopathogenesis of osteoporosis and the role of genes of the canonical WNT signaling pathway *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies*, 2015, no. 2, pp. 15–19. (In Russ.)]
9. Мальцев С.В., Рылова Н.В. Витамин D и иммунитет // Практическая медицина. 2015. Т. 1, № 86. С. 114–120. [Maltsev S.V., Rylova N.V. Vitamin D and immunity. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2015, vol. 1, no. 86, pp. 114–120. (In Russ.)]
10. Маслова К.А., Крылов М.Ю., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Короткова Т.А., Мякоткин В.А., Беневоленская Л.И. Полиморфизмы генов эстрогеновых рецепторов α и β при постменопаузальном остеопорозе // Научно-практическая ревматология. 2008. Т. 46, № 3. С. 16–22. [Maslova K.A., Krylov M.Y., Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Korotkova T.A., Myakotkin V.A., Benevolenskaya L.I. Estrogenic receptors α and β gene polymorphisms in postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2008, vol. 46, no. 3, pp. 16–22. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2008-654
11. 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.)]
12. Мякоткин В.А., Крылов М.Ю., Казеева А.Ю., Маслова К.А., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Оценка значимости полиморфизмов генов LRP5, BMP4, TGF β 1 при постменопаузальном остеопорозе // Научно-практическая ревматология. 2008, Т. 46, № 3. С. 8–15. [Myakotkin V.A., Krylov M.Yu., Kazeeva A.Yu., Maslova K.A., Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Benevolenskaya L.I. Evaluation of the significance of polymorphisms of the LRP5, BMP4, TGF β 1 genes in postmenopausal osteoporosis *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2008, vol. 46, no. 3, pp. 8–15. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2008-653
13. Пальшина А.М., Пальшина С.Г., Сафонова С.Л., Пальшин В.Г. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина D и полиморфизм гена рецептора витамина D // Вестник Северо-Восточного Федерального университета имени М.К. Аммосова. 2018. № 3 (12). С. 34–42. [Palshina A.M., Palshina S.G., Safonova S.L., Palshin V.G. For the clinician's note: a modern view on vitamin D metabolism and polymorphism of the vitamin D receptor gene *Vestnik Severo-Vostochnogo Federal'nogo universiteta imeni M.K. Ammosova = Bulletin of the Northeastern Federal University named after M.K. Ammosov*, 2018, no. 3 (12), pp. 34–42. (In Russ.)] doi: 10.25587/SVFU.2018.3(13).18855
14. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему // Иммунология. 2015. Т. 36, № 1. С. 62–66. [Pigarova E.A., Plesheva A.V., Dzeranova L.K. The effect of vitamin D on the immune system. *Immunologiya = Immunology*, 2015, vol. 36, no. 1, pp. 62–66. (In Russ.)]
15. Степанова Т.Ф. Описторхоз: новые взгляды на инвазионную болезнь, основы клинической реабилитации, методологию крупномасштабных оздоровительных работ. Тюмень: Тюм Г.У., 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.)]
16. Струков В.И., Виноградова О.П., Сергеева-Кондраченко М.Ю., Марченкова Л.А., Елистратов Д.Г. Иммуноterapia постменопаузального остеопороза и других заболеваний костно-суставной системы на фоне гормональной недостаточности // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2022. Т. 10, № 2 (36). С. 47–55. [Strukov V.I., Vinogradova O.P., Sergeeva-Kondrachenko M.Yu., Marchenkova L.A., Elistratov D.G. Immunotherapy of postmenopausal osteoporosis and other diseases of the osteoarticular system against the background of hormonal insufficiency. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*, 2022, vol. 10, no. 2 (36), pp. 47–55. (In Russ.)] doi: 10.33029/2303-9698-2022-10-2-47-55
17. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Методические рекомендации по оценке иммунного статуса человека. В кн.: Экологическая иммунология. М.: 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: VNIRO*, 1995, pp. 126–127. (In Russ.)]
18. Шабанова С.Ш., Алекберова З.С. Нейроэндокринология и аутоиммунитет — современные аспекты // Научно-практическая ревматология. 2010. Т. 48, № 1. С. 24–31. [Shabanova S.Sh., Alekberova Z.S. Neuroendocrinology and autoimmunity — modern aspects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2010, vol. 48, no. 1, pp. 24–31. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2010-1403
19. Gong Y., Slee R.B., Fukai N., Rawadi G., Roman-Roman S., Reginato A.M., Wang H., Cundy T., Glorieux F.H., Lev D., Zacharin M., Oexle K., Marcelino J., Suwairi W., Heeger S., Sabatakos G., Apte S., Adkins W.N., Allgrove J., Arslan-Kirchner M., Batch J.A., Beighton P., Black G.C., Boles R.G., Boon L.M., Borrone C., Brunner H.G., Carle G.F., Dallapiccola B., De Paep A., Floege B., Halfhide M.L., Hall B., Hennekam R.C., Hirose T., Jans A., Jüppner H., Kim C.A., Keppeler-Noreuil K., Kohlschütter A., LaCombe D., Lambert M., Lemyre E., Letteboer T., Peltonen L., Ramesar R.S., Romanengo M., Somer H., Steichen-Gersdorf E., Steinmann B., Sullivan B., Superti-Furga A., Swoboda W., van den Boogaard M.J., Van Hul W., Vikkula M., Votruba M., Zabel B., Garcia T., Baron R., Olsen B.R., Warman M.L.; Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*, 2001, vol. 107, no. 4, pp. 513–523. doi: 10.1016/S0092-8674(01)00571-2
20. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc. Nutr. Soc.*, 2012, vol. 71, no. 1, pp. 50–61. doi: 10.1017/S0029665111001650
21. Huang Q., Wang C.C., Liu Y.G., Zhao C.M., Zhang T.P., Liu Y., Wang H. Clinical relevance of genetic polymorphisms in WNT signaling pathway (SFRP1, WNT3A, CTNNB1, WIF-1, DKK-1, LRP5, LRP6) on pulmonary tuberculosis in a Chinese population. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13: 1011700. doi: 10.3389/fimmu.2022.1011700

22. Kramer P.R., Kramer S.F., Guan G. 17beta-estradiol regulates cytokine release through modulation of CD16 expression in monocytes and monocyte-derived macrophages. *Arthritis Rheum*, 2004, vol. 50, no. 6, pp. 1967–1975. doi: 10.1002/art.20309
23. Krishnan V., Bryant H.U., Macdougald O.A. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, no. 5, pp. 1202–1209. doi: 10.1172/JCI28551
24. Little R.D., Carulli J.P., Del Mastro R.G., Dupuis J., Osborne M., Folz C., Manning S.P., Swain P.M., Zhao S.C., Eustace B., Lappe M.M., Spitzer L., Zweier S., Braunschweiger K., Benchekroun Y., Hu X., Adair R., Chee L., FitzGerald M.G., Tulig C., Caruso A., Tzellas N., Bawa A., Franklin B., McGuire S., Nogues X., Gong G., Allen K.M., Anisowicz A., Morales A.J., Lomedico P.T., Recker S.M., Van Eerdewegh P., Recker R.R., Johnson M.L. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002, vol. 70, no. 1, pp. 11–19. doi: 10.1086/338450
25. Prietl B., Theiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 2013, vol. 5, no. 7, pp. 2502–2521. doi: 10.3390/nu5072502

Авторы:

Курлаева Л.В., младший научный сотрудник группы клинической и экспериментальной иммунологии 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;

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

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

Authors:

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

Stepanova T.F., DSc (Medicine), Professor, Director of the 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;

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

Bakshtanovskaya I.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Clinical and Experimental Immunology Group, 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;

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