

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

Григорьева С. А. ¹,

Степанова К. Б. ¹,

Степанова Т. Ф. ¹,

Озерова А. Н. ¹,

Бакштановская И. В. ¹,

Кальгина Г. А. ¹,

Курлаева Л. В. ¹

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора).

ИММУНИТЕТ ПРИ ХО И МУТАЦИИ КОНТРОЛЯ АД
IMMUNITY IN CO AND BLOOD PRESSURE CONTROL MUTATIONS 10.15789/2220-7619-IPI-17711
**IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC
OPISTHORCHIASIS COUPLED TO MUTANT GENES ASSOCIATED
WITH PREDISPOSITION TO ARTERIAL HYPERTENSION
DEVELOPMENT**

Grigorieva S. A. ^a,

Stepanova K. B. ^a,

Stepanova T. F. ^a,

Ozerova A. N. ^a,

Bakshtanovskaya I. V. ^a,

Kalgina G. A. ^a,

Kurlaeva L.V. ^a

^a Tyumen Region Infection Pathology Research Institute.

Резюме

Для выявления особенностей функционирования иммунной системы у больных хроническим описторхозом с наличием мутаций в локусах, ассоциированных с предрасположенностью к развитию артериальной гипертонии, 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, А и Е. Полиморфизмы генов выявляли методом пиросеквенирования, с применением системы генетического анализа PyroMark24 и коммерческих наборов реагентов (АмплиСенс Пироскрин «ТОНО-скрин»). Предрасположенность к развитию артериальной гипертонии оценивалась путем обнаружения полиморфизмов в локусах: rs1042713 гена ARDB2 (адренорецептор $\beta 2$); 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 $\beta 2$) по сравнению с группой без мутации наблюдается подавление гуморального (снижен общий иммуноглобулин Е) 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, снижение 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 гипертония, генетические полиморфизмы.

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+).

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

1 Введение

2 В Российской Федерации в течение последних 10-15 лет наблюдался
3 рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а артериальная
4 гипертония (АГ) является основным фактором риска, определяющим прогноз
5 заболеваемости и смертности от ССЗ [15]. Традиционно гипертоническая
6 болезнь рассматривалась как нарушение двух систем, которые участвуют в
7 регуляции водно-солевого баланса и сердечно-сосудистой функции: ренин-
8 ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатическая нервная
9 система (СНС). Однако лечение, направленное на ограничение влияния РААС
10 или СНС на артериальное давление, дает сбой в 40% случаев, что
11 предполагает, что должны быть задействованы еще какие-то механизмы [19].
12 В последнее время существует мнение, что на развитие артериальной
13 гипертонии оказывает влияние иммунная система. Длительный
14 воспалительный процесс вызывает накопление активных форм кислорода
15 (АФК), вызывающих окислительный стресс, который приводит к
16 эндотелиальной дисфункции – основной причине АГ, а повышенные
17 количества ангиотензина II (вызывающего спазм сосудов), в свою очередь,
18 оказывают активирующее влияние на иммунную систему. Усиленная
19 активация иммунной системы является механизмом, поддерживающим АГ, и
20 в то же время АГ опосредует генерализованную воспалительную реакцию в
21 организме, нарушая функционирование кровеносных сосудов, сердца, почек и
22 головного мозга. При гипертонии иммунные клетки проникают в кровеносные
23 сосуды, способствуя эндотелиальной дисфункции и препятствуя
24 расслаблению сосудов. В почках наблюдается инфильтрация и накопление
25 различных подмножеств иммунных клеток; в сердце – инфильтрация
26 провоспалительных элементов. Участие иммунной системы в развитии АГ
27 кажется безусловным [18; 20] – она не только усугубляет развитие АГ, но
28 способна предотвратить развитие артериальной гипертонии. Механизмы
29 адаптивного иммунного ответа активируются в ответ на сигналы от СНС и
30 РААС: происходит дифференцировка Т-лимфоцитов в Th-1 и Th-17, которые

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

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

53 В последнее время приходит понимание неоднородности патогенеза
54 одного и того же заболевания при различных индивидуальных молекулярно-
55 генетических и морфофункциональных особенностях организма [3]. Ранее
56 проведенные исследования [1; 5; 8] позволили предположить влияние
57 генетических полиморфизмов, связанных с предрасположенностью к
58 развитию неинфекционных заболеваний, на реакцию иммунной системы
59 пациентов с ХО на инвазию. Спектр генов-кандидатов включает группы генов,
60 контролирующих различные метаболические, гомеостатические и

61 иммунологические системы, нарушения которых, вовлечены в патогенез
62 сердечно-сосудистых заболеваний и механизмы иммунного ответа [10].

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

67 2 Методы

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

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

86 Исследование фенотипа лимфоцитов проводили методом проточной
87 цитометрии цельной периферической крови с использованием
88 моноклональных антител (Beckman Coulter, США), меченых FITC (fluorescein
89 isothiocyanate), PE (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-Texas Red-X) и PC5
90 (phycoerythrin-cyanin5) на проточном цитофлуориметре «Cytomics FC-500»

91 (Beckman Coulter, США). Использовалось трехцветное
92 иммунофенотипирование по панелям: CD3/CD4/CD45, CD3/CD8/CD45,
93 CD3/CD16+56/CD45 и CD3/CD19/CD45. Основные фенотипы лимфоцитов: Т-
94 лимфоциты (CD3⁺CD19⁻CD16/56⁻CD45⁺), Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺CD45⁺), Т-
95 цитотоксические (CD3⁺CD8⁺CD45⁺), НК-клетки (CD3⁻CD16/56⁺CD45⁺), В-
96 лимфоциты (CD3⁻CD19⁺CD45⁺) и активированные Т-лимфоциты
97 (CD3⁺CDHLADR⁺CD45⁺). Абсолютные значения были получены с помощью
98 двухплатформенной технологии с использованием результатов
99 гематологического анализа. Концентрацию иммуноглобулинов М, G, А, и Е в
100 сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью
101 коммерческих наборов «Иммуноскрин-Г,М,А-ИФА-БЕСТ» и «IgE-общий-
102 ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия). Концентрацию цитокинов (IFN γ , IL-4, IL-
103 8, IL-10) определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческих
104 наборов «Гамма-интерферон-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ»,
105 «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест,
106 Россия).

107 Выделение тотальной ДНК человека из образцов крови проводили с
108 использованием коммерческих наборов «ДНК-сорб В» (ФБУН ЦНИИЭ
109 Роспотребнадзора). Генетические полиморфизмы выявляли методом
110 пиросеквенирования с применением системы генетического анализа
111 PyroMark24 и коммерческих наборов реагентов (АмплиСенс Пироскрин
112 «ТОНО-скрин»), предназначенных для оценки предрасположенности к
113 развитию артериальной гипертензии путем обнаружения полиморфизмов в
114 локусах:

- 115 – rs1042713 гена ARDB2 (Адренорецептор β 2);
- 116 – rs4762 гена AGT (Ангиотензиноген);
- 117 – rs699 гена AGT (Ангиотензиноген);
- 118 – rs5186 гена AGTR1 (Рецептор 1 типа ангиотензина II);
- 119 – rs1799983 гена NOS3 (Синтаза окиси азота).

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

133 **3 Результаты и обсуждение**

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

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

141 У пациентов ХО с редким аллелем rs1042713 гена β 2-адренорецептора
142 (ADRB2) по сравнению с пациентами с частым аллелем достоверно повышено
143 абсолютное количество лейкоцитов и абсолютное количество моноцитов;
144 снижен общий иммуноглобулин Е (табл.1).

145 Таблица 1. Иммунологические показатели у пациентов с хроническим
146 описторхозом в зависимости от наличия или отсутствия минорного аллеля
147 rs1042713 гена ADRB2

148 Мутации гена β -2 адренергического рецептора (ADRB2) ассоциированы
149 с развитием артериальной гипертонии. β -2 адренергические рецепторы (β 2-

150 AR) связаны с медленными кальциевыми каналами L-типа и обеспечивают
151 расслабление гладкой мускулатуры, в том числе бронходилатацию и
152 вазодилатацию [12]. β 2-AR находятся практически на всех клетках организма
153 человека (иммунных клетках в том числе). Кодированные этим геном β -2
154 адренергические рецепторы опосредуют эффекты катехоламинов. Активация
155 β 2-адренорецептора сопряжена с реакциями и врожденного, и адаптивного
156 иммунного ответа. При активации рецепторов в нейтрофилах человека
157 ингибируется экспрессия CD11b/CD18 (рецепторы комплемента CR3),
158 фагоцитоз, адгезия, миграция и окислительный метаболизм [22].
159 Естественные киллеры, экспрессирующие β 2-AR, получают при их активации
160 ингибирующие сигналы, а моноциты приобретают противовоспалительный
161 фенотип. Адаптивный иммунный ответ также модулируется
162 активированными β 2-AR. Получая стимул через β 2-AR, дендритные клетки
163 вызывают дифференцировку CD4⁺ Т-клеток в Th1- или Th2-типа [24].
164 Опосредуемые β 2-AR сигналы вызывают ингибирование эффекторных
165 функций Т-лимфоцитов [23]. Стимуляция β 2-AR на В-лимфоцитах через
166 систему сАМР / РКА вызывает активацию В-лимфоцитов: растет уровень
167 протеина IgG₁, наблюдается повышение экспрессии CD86. Стимуляция β 2-
168 адренергических рецепторов на Т-лимфоцитах ингибирует (в различной
169 степени выраженности) продукцию провоспалительных цитокинов Th-1,
170 таких как IFN- γ , IL-12, TNF- α , и усиление продукции цитокинов Th2, таких
171 как IL-10 и трансформирующий фактор роста, (TGF- β), являющихся
172 противовоспалительными [17]. Таким образом, стимуляция β 2-AR находящихся
173 на клетках иммунной системы, модулирует иммунный ответ – снижает
174 активность врожденного и клеточного звена специфического иммунитета, и
175 усиливает активность гуморального звена адаптивного иммунного ответа. В
176 целом стимуляция β 2-AR приводит к снижению воспалительных и усилению
177 противовоспалительных эффектов иммунного ответа.

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

180 врожденного иммунитета и подавлении реакций гуморального звена
181 специфического иммунного ответа. Активация механизмов неспецифической
182 резистентности и подавление гуморального звена специфического
183 иммунитета у пациентов ХО с наличием минорного аллеля гена $\beta 2$
184 адренорецептора выражена в большей степени, чем в целом по всей группе с
185 хроническим описторхозом. Вероятно, это является неблагоприятным
186 эффектом данной мутации на течение инвазионной болезни, так как у
187 пациентов с редким аллелем этого гена иммунный ответ избыточен и,
188 возможно, переходит границы физиологической нормы.

189 Исследования иммунологических показателей пациентов ХО с
190 наличием минорного аллеля (rs 699) гена ангиотензиногена (AGT)
191 продемонстрировало достоверное снижение относительного количества
192 лимфоцитов в группе без мутации. Относительное количество В-лимфоцитов
193 в этой же группе повышено. Концентрация общего иммуноглобулина М у
194 пациентов с мутацией снижена (табл. 2).

195 Ген AGT кодирует белок ангиотензиноген, который служит
196 предшественником ангиотензина-II, обладающего вазопрессорной
197 активностью. Есть данные подтверждающие связь этого протеина с
198 иммунным ответом при развитии АГ. Ангиотензин II обладает значительным
199 провоспалительным действием, индуцируя рекрутирование моноцитов и
200 лимфоцитов в субэндотелиальное пространство, увеличивая экспрессию
201 молекул клеточной адгезии, агрегацию тромбоцитов и секрецию цитокинов,
202 хемокинов и факторов роста, которые вовлечены в развитие атеросклероза и
203 воспаление сосудистой стенки. Ангиотензин II определяет дифференцировку
204 иммунных клеток в клетки провоспалительного фенотипа и последующую
205 продукцию ими провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IFN- γ , IL-17
206 TNF- α , что усиливает окислительный стресс [18]. Т-клетки активируются и
207 проникают в ткани в ответ на стимуляцию ангиотензином II. При ангиотензин
208 II-зависимой артериальной гипертензии наблюдается увеличение Th-клеток;
209 дисбаланс Т-хелперных лимфоцитов с увеличением Th1-типа и снижением

210 Th2-типа в селезенке и почках; увеличение количества CD8⁺ Т-клеток и
211 дважды негативных Т-клеток (CD3⁺CD4⁻CD8⁻); потеря адапторного белка
212 лимфоцитов LNK (также известного как SH2B3) и увеличение хемокина
213 RANTES. Также было отмечено увеличение количества Т-клеток памяти
214 CD3⁺CD45RO⁺. Роль В-клеток не столь очевидна, однако, в развитии
215 ангиотензин-II-зависимой гипертонии она также существенна [4; 18; 22; 25].

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

232 Исследования показателей иммунного ответа пациентов ХО в группах с
233 наличием и отсутствием мутации rs1799983 гена NOS3 (синтаза окиси азота)
234 выявили следующие отличия: повышение показателя бактерицидности
235 нейтрофилов – стимулированного НСТ-теста и повышение индекса
236 стимуляции этого теста в группе с редким аллелем. Относительное количество
237 хелперов (CD4⁺) у пациентов с мутацией гена NOS3 повышено (табл.3).

238 Ген NOS3 кодирует эндотелиальную синтазу окиси азота (NOS3),
239 которая участвует в синтезе оксида азота (NO) в клетках эндотелия сосудов.

240 Окись азота является нейромедиатором, вызывает расслабление гладких
241 мышц сосудов, участвует в защите от патогенов, регулирует
242 программируемую гибель и пролиферацию клеток, играет важную роль в
243 секреторной и репродуктивной системе [7]. Снижение активности NO-синтазы
244 может привести к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их
245 осложнений [21].

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

258 3 Заключение

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

ТАБЛИЦЫ

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, n=17 Without minor allele, n=17 M±m/Me (Q25–	Наличие минорного аллеля, n=34 With minor allele, n=34	Сравнение групп, p Group comparison, p
Лейкоциты, (кЛ/мкЛ) Leukocytes, (cells/μl)	5252±379	6352±355	0,05 Т-тест
Моноциты, (мкЛ/мл) Monocytes, (cells/μl)	210(152-240)	301,5(178,5- 387)	0,03 U-тест
Ig E, (ме/мл) Ig E, (iu/ml)	16,5(9-34)	8(2,13- 22,75)	0,05 U-тест

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, n=17 Without minor allele, n=7 M±m	Наличие минорного аллеля, n=34 with minor allele, n=44 M±m	Сравнение групп, p Group comparison, p
Лимфоциты, (%) Lymphocytes, (%)	37,43±3,12	30,98±1,09	0,05 Т-тест
CD3-CD19+, (%) CD3-CD19+, (%)	7,43±0,72	10,39±0,65	0,02 Т-тест
ИГ-М, (мг/мл) IG-M, (mg/ml)	2,15±0,33	1,97±0,14	0,01 Т-тест

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, n=17 Without minor allele, n=35 M±m/Me (Q25–Q75)	Наличие минорного аллеля, n=34 With minor allele, n=16 M±m/Me (Q25–Q75)	Сравнение групп, p Group Comparison, p
НСТстим., (%) NBT stimulated, (%)	37(32,5-44,5)	46,5(34-51)	0,049 U-тест
НСТстим./НСТспонт. NBT stimulated/ NBT spontaneous	2(1,415-2,5)	2,5(2,0-3,3)	0,040 U-тест
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , (%) CD3 ⁺ CD4 ⁺ , (%)	45±1	49,3±11,7	0,05 T-тест

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Григорьева Светлана Андреевна, научный сотрудник;

Федеральное бюджетное учреждение науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора);

адрес: 625026, г.Тюмень, ул.Республики, д.147, ТНИИКИП;

телефон: 8(345)228-99-93 доб 1070;

факс 8(345)228-99-92;

e-mail: info@Tniikip.rospotrebnadzor.ru

Grigorieva Svetlana Andreevna, Researcher, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute;

address: 625026, Tyumen, Respubliki St. 147;

telephone: 8(345)228-99-93 доб 1070;

fax: 8(345)228-99-92;

e-mail: info@Tniikip.rospotrebnadzor.ru

Блок 2. Информация об авторах

Степанова К.Б. кандидат медицинских наук, доцент, директор;

Stepanova K.B. MD, PhD, Associate Professor, Director;

Степанова Т.Ф. доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник;

Stepanova T.F. Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher;

Озерова А.Н. научный сотрудник;

Ozerova A.N. Researcher;

Бакштановская И.В. кандидат биологических наук, ученый секретарь;

Bakhtanovskaya I. V. PhD (Biology), Scientific Secretary;

Кальгина Г.А. кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник;

Kal'gina G.A. PhD (Biology), Leading Researcher;

Курлаева Л.В. младший научный сотрудник;

Kurlaeva L.V. Junior researcher;

Блок 3. Метаданные статьи

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

IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC
OPISTHORCHIASIS IN THE PRESENCE OF MUTATIONS IN GENES
ASSOCIATED WITH A PREDISPOSITION TO THE DEVELOPMENT OF
ARTERIAL HYPERTENSION

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

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУНИТЕТ ПРИ ХО И МУТАЦИИ КОНТРОЛЯ АД

IMMUNITY IN CHRONIC OPISTHORCHIASIS AND BLOOD PRESSURE
CONTROL MUTATIONS

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

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

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 10, количество таблиц – 3, количество рисунков
– 0.

19.07.2024.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет адрес цитируемой статьи и/или url/doi
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. No 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. Meditsinskaia 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>T гена NOS3 на	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	https://izron.ru/articles/sovr-emennaya-medsina-aktualnye-voprosy-i-

	продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов. 2016.	production of vasoactive endothelial factors. 2016. (In Russ.)	perspektivy-razvitiya-sbornik-nauchnykh-trudov-po-itogam-/seksiya-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., Kudryavtsev I.V. Features of the immune response during viral infection Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i иммунитет, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 148–156. (In Russ.)	doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-148-156
4	Выхристенко Л.Р., Счастливленко А.И., Прокошина Н.Р. Влияние системы	Vykhristenko L.R., Shchastvenko A.I., Prokoshina N.R. The influence of the immune	https://doi.org/10.22263/2312-4156.2019.4.17

	иммунитета на формирование артериальной гипертензии. Обзор литературы // Вестник ВГМУ. 2019. Т. 18, № 4. С. 17-27.	system on the formation of arterial hypertension. Literature review. Bulletin of the VSMU, 2019, vol. 18, no. 4, pp. 17-27. (In Russ.)	
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, No 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	Grigorieva S.A., Stepanova K.B., Stepanova T.F., Kalgina G.A., Kurlaeva L.V. Differences in immune response in patients with chronic	doi: 10.15789/2220-7619- DII-2099.

	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.	opisthorchiasis invasion related to clinical manifestations of hepatobiliary system diseases. <i>Infektsiya i иммунитет = Russian Journal of Infection and Immunity</i> , 2023, vol. 13, no. 2, pp. 363–368. (In Russ.)	
7	Кузнецова В.Л. Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4.	Kuznetsova V.L. Solovyova A.G. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. <i>Modern problems of science and education</i>, 2015, no. 4. (In Russ.)	URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=21037 (дата обращения: 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 //	Kurlaeva L.V., Stepanova T.F., Stepanova K.B., Kosyreva A.N., Bakstanovskaya I.V., Kalgina G.A., Grigorieva S.A. Immunological parameters in patients with chronic opisthorchiasis bearing gene mutations associated with osteoporosis-predisposition. <i>Russian Journal of Infection and Immunity =</i>	doi: 10.15789/2220- 7619-IPI-8486

	Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 5. С. 923–930.	Infektsiya i иммунитет, 2023, vol. 13, no. 5, pp. 923–930. (In Russ.)	
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.)	https://eanbur.unatlib.ru/items/aab663fa-c36c-4252-9d0a-e171ff10c84a Дата обращения 01.08.2024г
10	Пахомя 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 "Zemsky Doktor", 2014, no. 3-4 (24), pp. 21-24. (In Russ.)	https://cyberleninka.ru/article/n/rol-polimorfizmov-nekotoryh-genov-v-realizatsii-arterialnoy-gipertenzii
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: a new look at an invasive disease, the basics of clinical rehabilitation, the methodology of large-scale wellness work. Tyumen: Publishing House of TSU, 2002, 196 p. (In Russ.).	ISBN 5-88081-286-3

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.)	ISSN 1607-419X ISSN 2411-8524 (Online) УДК 575.22:616.12-008.331.1 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 manifestations. Siberian Medical Review, 2006, vol. 39, no. 2. (In Russ.)	https://cyberleninka.ru/article/n/opistorhoz-klinicheskie-proyavleniya . Дата обращения 09.07.2024г
14	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.)	ISBN 5-85382-147-4 (В пер.): Б. ц.
15	Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Иванов В.М., Капустина А.В., Деев А.Д.	Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V., Timofeeva T.N., Ivanov V.M., Kapustina A.V., Deev A.D. Arterial hypertension:	https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/1933/1603

	Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. 2006. № 4. С.45-50.	prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. 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.	PMID: 28790231
17	-	Cosentino M, Marino F, Maestroni GJ. 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. PMID: 26300737; PMCID: PMC4525045.
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	doi: 10.2174/1573403X18666220920090632. PMID:

		hypertensive conditions and consequences for damage to target organs: a review. <i>Curr. Cardiol. Rev.</i> 2023; vol. 19, no. 2. e200922208959.:	36125837; PMID: PMC10201903.
19		Drummond G.R., Vinh A., Guzik T.J., Sobi S.G. Immune mechanisms of hypertension. <i>Nat. Rev. Immunol.</i> , 2019, no. 8, pp. 517-532.	doi: 10.1038/s41577-019-0160-5. PMID: 30992524
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. <i>Am J Physiol Renal Physiol.</i> , 2016, vol. 311, no. 3, pp. F555-561.	doi: 10.1152/ajprenal.00594.2015. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27279492; PMID: PMC5142167.
21	-	Kobashi G., Yamada H., Ohta K., Kato E., Ebina Y., Fujimoto S. Endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) variant and hypertension in pregnancy. <i>Am J Med Genet.</i> , 2001, vol. 103, no. 3, pp. 241-244.	PMID: 11745998.

22	-	Mikolajczyk T.P., Guzik T.J. Adaptive immunity in hypertension. <i>Curr. Hypertens Rep.</i> , 2019, vol. 21, no. 9:68.	doi: 10.1007/s11906-019-0971-6. PMID: 31321561; PMCID: PMC6647517.
23	-	Mohammadpour H., MacDonald C.R., Qiao G., Chen M., Dong B., Hylander B.L., McCarthy P.L., Abrams S.I., Repasky EA. β 2 adrenergic receptor-mediated signaling regulates the immunosuppressive potential of myeloid-derived suppressor cells. <i>J Clin Invest.</i> , 2019, vol. 129, no.12, pp. 5537-5552.	doi: 10.1172/JCI129502. PMID: 31566578; PMCID: PMC6877316
24	-	Scanzano A., Cosentino M. M. Adrenergic regulation of innate immunity: a review. <i>Front. Pharmacol., Sec. Inflammation Pharmacology.</i> 2015, vol.6.	doi.org/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. <i>J. Hum. Hypertens.</i> 2005, no. 6, pp. 457-462.	doi: 10.1038/sj.jhh.1001845. PMID: 15759024.
----	---	---	--