

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

Курлаева Л. В. ¹,

Степанова Т. Ф. ¹,

Степанова К. Б. ¹,

Косырева А. А. ¹,

Бакштановская И. В. ¹,

Кальгина Г. А. ¹,

Григорьева С. А.

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Тюмень.

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

Kurlaeva L. V. ^a,

Stepanova T. F. ^a,

Stepanova K. B. ^a,

Kosyreva A. A. ^a,

Bakstanovskaya I. V. ^a,

Kalgina G. A. ^a,

Grigorieva S. A. ^a

^a Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia.

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 Ig G.

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; мутация 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 полиморфных 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.

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 NST 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 NST 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 NST 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.

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

1 Введение.

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

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

30 и активацию метаболических процессов организма, тем самым могут
31 воздействовать на иммунный ответ у больных хроническим описторхозом.

32 Целью исследования явилось выявление взаимосвязи между наличием
33 полиморфизмов, ассоциированных с развитием остеопороза, и особенностями
34 функционирования иммунной системы у пациентов с хронической
35 описторхозной инвазией.

36 2 Материалы и методы.

37 Исследованы образцы венозной крови 22 пациентов с диагнозом
38 «описторхоз, хроническая фаза заболевания». Все пациенты дали
39 информированное согласие на использование биологического материала в
40 настоящем исследовании. Медиана возраста обследуемых составила 48 лет
41 (IQR 38-59). Проведено комплексное исследование иммунологических
42 показателей. Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) определялась по
43 способности клеток поглощать частицы латекса с $d=10\text{мкм}$ (ООО «ДИАЭМ»,
44 Москва) – процент нейтрофилов из 200 проанализированных, содержащих
45 частицы латекса [11]. Метаболическую активность нейтрофилов определяли
46 цитохимическим методом восстановления нитросинего тетразолия до
47 диформаза (НСТ-тест спонтанный и стимулированный 10% раствором
48 пирогенала) [11]. Спонтанный НСТ-тест отражал степень активации
49 кислородзависимого метаболизма и связанную с ним наработку свободных
50 радикалов, стимулированный вариант (*in vitro*) характеризовал
51 функциональный резерв [17]. Уровень миелопероксидазы нейтрофилов
52 выявляли спектрофотометрическим методом [17]. Исследование фенотипа
53 лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии цельной
54 периферической крови с использованием моноклональных антител (Beckman
55 Coulter, США), меченых FITC (fluorescein isothiocyanate), PE (phycoerythrin),
56 ECD (phycoerythrin-Texas Red-X) и PC5 (phycoerythrin-cyanin5) на проточном
57 цитофлуориметре Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, США). Использовалось
58 трехцветное иммунофенотипирование по панелям: CD3/CD4/CD45,

59 CD3/CD8/CD45, CD3/CD16+56/CD45 и CD3/CD19/CD45. Основные фенотипы
60 лимфоцитов: Т-лимфоциты (CD3+CD19–CD16/56–CD45+), Т-хелперы
61 (CD3+CD4+CD45+), Т-цитотоксические (CD3+CD8+CD45+), НК-клетки
62 (CD3–CD16/56+CD45+), В-лимфоциты (CD3–CD19+CD45+). Количество
63 DNT клеток (CD45+CD3+CD4–CD8–) определяли вычитанием из
64 относительного количества CD3+лимфоцитов относительного количества
65 CD4+ и CD8+ лимфоцитов. Абсолютные значения были получены по
66 двухплатформенной технологии с использованием результатов
67 гематологического анализа. Концентрацию иммуноглобулинов М, G, А, и Е в
68 сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью
69 коммерческих наборов «Иммуноскрин-G, М, А-ИФА-БЕСТ» и «Ig Е-общий-
70 ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия). Концентрацию цитокинов (IFN γ , IL-4, IL-
71 8, IL-10) определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческих
72 наборов «Гамма-интерферон-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ»,
73 «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест,
74 Россия).

75 Выделение тотальной ДНК человека из образцов крови проводили с
76 использованием коммерческих наборов «ДНК-сорб В» (ФБУН ЦНИИЭ
77 Роспотребнадзора). Генетические полиморфизмы выявляли методом
78 пиросеквенирования с применением системы генетического анализа
79 PyroMark24 и коммерческих наборов реагентов (АмплиСенс Пироскрин
80 «ОСТЕО-скрин»), предназначенных для оценки предрасположенности к
81 развитию остеопороза путем обнаружения полиморфизмов в локусах:

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

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

100 **3 Результаты и обсуждение.**

101 Результаты нашего исследования показали – у пациентов
102 полиморфизмом rs1544410 гена, кодирующего внутриклеточный рецептор
103 витамина D, выявлено достоверно ($p=0,02$, Т-тест) меньшее относительное
104 количество Т-хелперов $40,5 \pm 3,24$ по сравнению с пациентами без данной
105 мутации $49 \pm 1,24$. Такое отсутствие повышения количества Т-хелперов может
106 быть связано с недостаточностью иммунного ответа на описторхозную
107 инвазию у пациентов с наличием минорного аллеля. Ген VDR кодирует белок-
108 рецептор витамина D, способный изменять экспрессию генов, вовлеченных
109 как в гомеостаз кальция, так и в иммунный ответ [13]. Ферменты,
110 метаболизирующие витамин D, и рецепторы к витамину D присутствуют во
111 многих типах клеток, включая иммунные (антигенпрезентирующие клетки, Т-
112 клетки, В-клетки и моноциты) [25]. Витамин D влияет как на врожденный, так
113 и на адаптивный иммунитет, участвует в клеточной пролиферации и
114 дифференцировке [5,14], усиливает противомикробное действие макрофагов
115 и моноцитов, повышает фагоцитарную функцию иммунных клеток,

116 увеличивает продукцию IL-10, ингибирует цитокины IL-2 и IL-17 [21].
117 Применение высоких доз кальцитриола у здоровых людей приводит к
118 значительному снижению уровня провоспалительного цитокина – IL-6 [14].
119 Количество VDR на CD3⁺CD4⁺ лимфоцитах коррелирует со степенью их
120 дифференцировки, что говорит о потенциальной восприимчивости Т-хелперов
121 к витамину D [9] и может быть связано с изменением их реакции на
122 описторхозную инвазию при наличии исследуемой мутации.

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

126 В реакциях врожденного иммунитета наблюдается достоверное
127 снижение образования активных форм кислорода нейтрофилами в спонтанном
128 НСТ-тесте $11,50 \pm 1,85$ % по сравнению с лицами без данной мутации
129 $22,44 \pm 2,09$ %, а также меньшие значения показателя стимулированного НСТ-
130 теста $34,25 \pm 2,25$ % против $44,06 \pm 2,05$ % соответственно. При этом в группе с
131 наличием мутантного аллеля показатели находятся в пределах границ
132 физиологической нормы, в отличие от группы без мутации, где
133 регистрируется их более выраженная реакция на описторхозную инвазию.
134 Сохранение нормальной реакции нейтрофилов у больных описторхозом с
135 наличием минорного аллеля свидетельствует о менее выраженной реакции на
136 антиген, а также о сохранении высокого бактерицидного потенциала этих
137 клеток. У больных с мутантным аллелем обнаружено достоверно более
138 высокое абсолютное количество лимфоцитов $2122 \pm 120,54$ кл/мкл, чем в
139 группе без мутации $1721 \pm 66,5$ кл/мкл. Как показатель снижения активности
140 адаптивного иммунитета было выявлено снижение относительного 1% (IQR 0-
141 2) против 3% (IQR 2-6), и абсолютного 18 кл/мкл (IQR 0-40) против 59 кл/мкл
142 (IQR 34-96), количество DN-T лимфоцитов. Подобные отличия в
143 иммунологических показателях при наличии мутации могут привести к
144 чрезмерному повышению экспрессии хелперов, вследствие чего может

145 возникнуть риск возникновения аутоиммунных заболеваний, так как двойные
146 негативные клетки подавляют пролиферацию, изменяют метаболизм и
147 эффекторные функции хелперов, смещают фенотип CD3+CD4+ в сторону
148 покоящегося, тем самым индуцируя периферическую толерантность [20].
149 Таким образом, мутация в гене коллагена I типа, влияющая на структурно-
150 функциональные характеристики самого распространенного протеина
151 костного матрикса и способствующая развитию остеопороза [1, 7], способна
152 модифицировать иммунную реакцию на описторхозную инвазию, снижая
153 реакции врожденного иммунитета и меняя функции Т-хелперов.

154 У больных ХО при наличии мутации rs 3736228 гена LRP5 выявлены
155 изменения в показателях врождённого иммунитета (табл.2).

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

167 LRP5 – трансмембранный рецептор липопротеинов низкой плотности
168 (ЛПНП), который служит ко-рецептором Wnt сигнального пути и играет
169 ключевую роль в пролиферации и дифференциации различных клеток [8,12].
170 Полиморфные варианты рецептора к ЛПНП связаны с нарушением передачи
171 сигналов системой Wnt и тем самым влияют на метаболизм остеобластов
172 вовремя остеогенеза, связаны с минеральной плотностью кости и с
173 предрасположенностью к остеопорозу. [19,23,24]. ЛПНП принимают участие

174 в иммунном ответе, связанном с процессами воспаления и зависящем от
175 воздействия провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли,
176 интерлейкина-1b и IL-6 [3], что может объяснять выявленные изменения в
177 реакциях врожденного иммунитета у больных ХО при наличии исследуемой
178 мутации LRP5.

179 У пациентов с ХО – носителей минорного аллеля rs2234693 гена ESR1
180 достоверно выше показатель стимулированного НСТ-теста $42,86 \pm 2,32$ %, чем
181 у пациентов без мутации $34,63 \pm 3,2$ %, а также концентрация Ig G $20,95$ (IQR
182 13-25) мг/мл против $10,05$ (IQR 8-14) мг/мл. (табл.3). Следовательно, у
183 пациентов с наличием полиморфизма rs2234693 гена эстрогенового рецептора
184 выявляется более высокий бактерицидный потенциал нейтрофилов, а также
185 активация гуморального иммунного ответа, чем у больных ХО без мутации.

186 Полиморфизмы генов эстрогеновых рецепторов ассоциированы, с
187 минеральной плотностью костной ткани, костным ремоделированием и
188 переломами костей [6]. Женские половые гормоны подавляют синтез
189 факторов дифференцировки и активности остеокластов, стимулируют синтез
190 остеопротегерина, подавляющего активность остеокластов и
191 способствующего их апоптозу, а также трансформирующего фактора роста β ,
192 который увеличивает продолжительность существования остеобластов за счет
193 снижения их апоптоза [10]. Наряду с влиянием на костную ткань и участием в
194 развитии остеопороза известно существенное влияние эстрогенов на
195 иммунную систему: рецепторы эстрогена обнаружены во многих типах
196 иммунных клеток, включая В- и Т-лимфоциты, дендритные и НК-клетки.
197 Эстрогены влияют на реакции врождённого иммунитета – стимулируют
198 синтез так называемых молекул адгезии (благодаря которым лимфоциты
199 могут закрепиться в очаге повреждения), повышают уровень Т-хелперов и
200 снижают содержание Т- супрессоров, активируют В-систему иммунитета, это
201 приводит к повышению содержания антител [18]. Синтез цитокинов (ФНО- α ,
202 IL-1, IL-6) макрофагами модулируется эстрогенами, в частности, путем

203 модуляции экспрессии CD16 [22]. Возможно, поэтому в настоящем
204 исследовании удалось выявить изменения иммунологических показателей
205 врожденного и гуморального иммунитета у больных ХО с наличием
206 минорного аллеля rs2234693 гена ESR1.

207 При наличии мутаций rs 9340799 гена ESR1 и rs 4988235 гена LCT у
208 обследованных с хроническим описторхозом не выявлено достоверных
209 отличий в исследованных показателях иммунной системы от лиц без данных
210 мутаций.

211 4 Заключение.

212 Анализ иммунологических показателей и молекулярно-генетических
213 маркеров, ассоциированных с повышенным риском возникновения
214 остеопороза, у больных хроническим описторхозом выявил отличия в
215 функционировании иммунной системы у лиц с наличием мутаций от
216 пациентов, у которых исследуемые мутации не обнаружены. Мутации генов
217 COL1 A1, LRP5, ESR1(rs2234693) затрагивают как неспецифические
218 врожденные реакции иммунной системы, так и адаптивное звено иммунитета.
219 Мутации генов VDR у пациентов с ХО приводят к изменениям только
220 адаптивного иммунитета. При этом часть выявленных отличий могут
221 рассматриваться как компенсирующие нарушения, вызванные описторхозной
222 инвазией (например, активность МП при наличии мутации rs 3736228 гена
223 LRP5), а часть – как усугубляющие их. Анализ результатов позволяет
224 предполагать, что наличие мутаций, связанных с развитием остеопороза,
225 оказывает иммуномодулирующий эффект и играет роль в регуляции и
226 проявлении особенностей иммунного ответа у больных хроническим
227 описторхозом.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Иммунологические показатели у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от наличия или отсутствия минорного аллеля rs1800012 гена. COL1A1.

Table 1. Immunological parameters in patients with chronic opisthorchiasis, depending on the presence or absence of a minor allele rs1800012 of the gene COL1A1.

Показатели	Наличие минорного аллеля, n=4 / presence of a minor allele n=4 M±m/Me(Q25-Q75)	Отсутствие минорного аллеля n=18 /absence of a minor allele n=18 M±m/Me(Q25-Q75)	P
НСТ% NTT%	11,5±1,85	22,44±2,09	0,002 Т-тест
НСТст% NTT.st%	34,25±2,25	44,06±2,05	0,03 Т-тест
Лимфоциты. кл/мкл Lymphocytes, cells /μcl	2122±120,54	1721±66,5	0,03 Т-тест
DN- Т%	1(IQR 0-2)	3(IQR 2-6)	0,017 U-тест
DN- Т кл/мкл DN -Tcells /μcl	18(IQR 0-40)	59(IQR 34-96)	0,033 U-тест

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	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 с.у	482±87,01	797±111	0,04 Т-тест
ФАН% / PAN %	85,17±1,01	76,13±1,94	0,01 Т-тест

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	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
НСТст% NTT.st%	42,86±2,32	34,63±3,2	0,04 Т-тест
Ig -G мг/мл Ig -G mg/ml.	20,95 (IQR 13-25)	10,05(IQR 8-14)	0,04 U-тест

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Курлаева Любовь Владимировна, младший научный сотрудник; ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Тюмень, Россия;

адрес: 625026 Тюмень, ул. Республики 147;

телефон: 8(905)-820-29-34;

ORCID: 0000-0003-4389-7199;

e-mail: kuzolii@mail.ru

Lyubov' Vladimirovna Kurlaeva, junior researcher; Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia;

address: 625026 Tyumen, Respubliki street, 147;

telephone: 8(905)-820-29-34;

ORCID: 0000-0003-4389-7199;

e-mail: kuzolii@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Степанова Т. Ф. – доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; и благополучия человека

ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Тюмень, Россия
адрес: 625026 Тюмень, ул. Республики 147;

телефон: 8(3452) 28-99-93;

ORCID: 0000-0002-6289-6274;

e-mail: info@Tniikip.rospotrebnadzor.ru

Stepanova T.F. – Doctor of medical sciences, professor, director;

index: 625026;

telephone: 8(3452) 28-99-93;

ORCID: 0000-0002-6289-6274;

Степанова К. Б. – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клиники и иммунологии биогельминтозов; ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Тюмень, Россия;

адрес: 625026 Тюмень, ул. Республики 147;

телефон: 8(3452) 28-99-93;

ORCID: 0000-0002-5420-0919;

e-mail: info@Tniikip.rospotrebnadzor.ru

Stepanova K.B. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher;

index: 625026;

telephone: 8(3452) 28-99-93;

ORCID: 0000-0002-5420-0919;

Косырева А. Н. – научный сотрудник группы молекулярно-генетических и паразитологических исследований; ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Тюмень, Россия;

адрес: 625026 Тюмень, ул. Республики 147;

телефон: 8(3452) 28-99-93;

ORCID: 0000-0002-9332-5829;

e-mail: info@Tniikip.rospotrebnadzor.ru

Kosyreva A. N. – Researcher;

index: 625026;

telephone: 8(3452) 28-99-93;

ORCID: 0000-0002-9332-5829;

e-mail: info@Tniikip.rospotrebnadzor.ru

Бакштановская И. В. – кандидат биологических наук, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетических и паразитологических исследований; ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Тюмень, Россия;

адрес: 625026 Тюмень, ул. Республики 147;

телефон: 8(3452) 28-99-93;

ORCID: 0000-0003-1365-7741;

e-mail: info@Tniikip.rospotrebnadzor.ru

Bakshtanovskaya Irina Vladimirovna – Candidate of Biological Sciences, Scientific Secretary;

index: 625026;

telephone: 8(3452) 28-99-93;

ORCID: 0000-0003-1365-7741;

e-mail: info@Tniikip.rospotrebnadzor.ru

Кальгина Г. А. – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник группы клинической и экспериментальной иммунологии; ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Тюмень, Россия;

адрес: 625026 Тюмень, ул. Республики 147;

телефон: 8(3452) 28-99-93;

ORCID: 0000-0003-0240-4378;

e-mail: info@Tniikip.rospotrebnadzor.ru

Kalgina G. A. – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher;

telephone: 8(3452) 28-99-93;

index: 625026;

ORCID: 0000-0003-0240-4378;

e-mail: info@Tniikip.rospotrebnadzor.ru

Григорьева Светлана Андреевна – научный сотрудник группы клинической и экспериментальной иммунологии; ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Тюмень, Россия;

адрес: 625026 Тюмень, ул. Республики 147;

телефон: 8(3452) 28-99-93;

ORCID: 0000-0002-5391-7256;

e-mail: info@Tniikip.rospotrebnadzor.ru

Grigorieva S. A. – Researcher;

index: 625026;

telephone: 8(3452) 28-99-93;

ORCID: 0000-0002-5391-7256;

e-mail: info@Tniikip.rospotrebnadzor.ru

Блок 3. Метаданные статьи

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

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

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУНИТЕТ ПРИ ОПИСТОРХОЗЕ И ПОЛИМОРФИЗМАХ

IMMUNITY IN OPISTHORCHIASIS AND POLYMORPHISMS

Ключевые слова: иммунный ответ, хронический описторхоз, генетические полиморфизмы, остеопороз.

Keywords: immune response, chronic opisthorchiasis, genetic polymorphisms, osteoporosis.

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 12, количество таблиц – 3.

Дата поступления. 19.04.2023

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	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.	Tatiana A. Grebennikova, Viktoriia V. Troshina, Zhanna E. Belaia. Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice. Consilium Medicum, 2019, vol. 21, no.4, pp. 97–102.	https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190323
2	Григорьева С.А. 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 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i	doi: 10.15789/2220-7619-ISI-1334

		immunitet, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 177–183.	
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// Science and innovation. 2015 No. 4(146). pp.59-64.	https://cyberleninka.ru/article/n/holesterin-i-immunitet-kliniko-immunologicheskieparalleli?ysclid=lgls7qgun6527892129
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 // Шестой сборник научных работ: Важнейшие вопросы инфекционных болезней. 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 // The sixth collection of scientific papers: The most important issues of infectious diseases. Tyumen, 2018. pp.41-44.	ISBN 978-5-9631-0720-1

5	<p>Корнишева В.Г., Кукушкина К.С. Значение витамина D в иммунной системе и патогенезе аутоиммунных процессов кожи // Проблемы медицинской микологии. 2018 Т. 20, № 3 С.15-20</p>	<p>Kornisheva V.G., Kukushkina K.S. Significance of vitamin D in the immune system and the pathogenesis of autoimmune processes of the skin. Review. Problems in medical mycology, 2018, vol. 20, no3, pp. 15-20.</p>	<p>https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-vitamina-d-v-immunnoy-sisteme-i-patogeneze-autoimmunnyh-protsessov-kozhi-obzor</p>
6	<p>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 (ESRa) при постменопаузальном остеопорозе // Научно-практическая ревматология. 2005, № 1. С.8-11.</p>	<p>Krylov M.Yu., Grechenko A.V., Samarkina E.Yu., Toroptsova 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 (ESRa) in postmenopausal osteoporosis // Scientific and practical rheumatology. 2005, No. 1. pp.8-11.</p>	<p>https://doi.org/10.14412/1995-4484-2005-548</p>

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. Vyatka Medical Bulletin, 2017, vol. 3, no 55, pp. 35-41.	УДК 618.173:616.71-007.234+615.356:575
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. Osteoporosis and osteopathies, 2015, no. 2, pp.15–19.	https://cyberleninka.ru/article/n/multifaktornost-etiotpatogeneza-osteoporoza-i-rol-genov-kanonicheskogo-wnt-signalnogo-puti
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. Practical Medicine, 2015, vol. 1, no.86, pp.114–120.	https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-immunitet
10	Маслова К.А., Крылов М.Ю., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Короткова Т.А., Мякоткин В.А.,	Maslova K.A., Krylov M.Y., Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Korotkova T.A., Myakotkin V.A., Benevolenskaya	doi.org/10.14412/1995-4484-2008-654

	Беневоленская Л.И. Полиморфизмы генов эстрогеновых рецепторов α и β при постменопаузальном остеопорозе // Научно-практическая ревматология. 2008, № 3 С.16-22.	L.L. Estrogenic receptors α and β gene polymorphisms in postmenopausal osteoporosis. Rheumatology Science and Practice, 2008, vol. 46, no. 3, pp. 16–22. (In Russ.)	
11	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.)	http://eanbur.unatlib.ru/handle/123456789/3196
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, № 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. Scientific and practical rheumatology, 2008, no. 3, pp. 8-15.	https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-gena-vdr-pri-osteartroze-kolennyh-sustavov

13	Пальшина А.М., Пальшина С.Г., Сафонова С.Л., Пальшин В.Г. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина Д и полиморфизм гена рецептора витамина Д // 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 // Bulletin of the Northeastern Federal University named after M.K. Ammosov. 2018, No. 3 (12). from 34-42.	DOI 10.25587/SVFU.2018.3(13).18 855УДК 616.71-007.234
14	Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина Д на иммунную систему. Иммунология. 2015; 36 (1). С.62-66.	Pigarova E.A. Plesheva A.V., Dzeranova L.K. The effect of vitamin D on the immune system. Immunology. 2015; 36 (1):62-66 (In Russ)	https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vitamina-d-na-immunnuyu-sistemu
15	Степанова Т.Ф. Описторхоз: новые взгляды на инвазионную болезнь, основы клинической реабилитации, методологию крупномасштабных оздоровительных работ. Тюмень: Тюм ГУ, 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.	ISBN 5-88081-286-3

16	Струков В.И., Виноградова О.П., Сергеева-Кондраченко М.Ю., Марченкова Л.А., Елистратов Д.Г. Иммунотерапия постменопаузального остеопороза и других заболеваний костно- суставной системы на фоне гормональной недостаточности // Акушерство и гинекология. 2022. Т. 10, № 2. 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 // Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. 2022. Vol. 10, No. 2. pp. 47-55.	https://doi.org/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.: Изд-во ВНИРО, 1995. С. 126–127. houseVNIRO, 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 (In Russ.)	ISBN 5-85382-147-4 (В пер.): Б. ц.
18	Шабанова С.Ш., Алекберова З.С. Нейроэндокринология и	Shabanova S.Sh., Alekberova Z.S. Neuroendocrinology and autoimmunity –	https://cyberleninka.ru/article/n/neyroendokrinologiya-i-

	аутоиммунитет – современные аспекты // Научно-практическая ревматология. 2010 № 1 С. 24-31.	modern aspects. Scientific and practical rheumatology, 2010, no. 1, pp. 24-31.	autoimmunitet-sovremennye-aspekty
19	Gong Y., Slee R.B., Fukai N. et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. Cell, 2001, vol. 107, no 4, pp. 513-523.		PMID: 11719191 DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00571-2
20	Huang Q, Wang CC, Liu YG, et al. 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; 13:1011700.		DOI:10.3389/fimmu.2022.1011700
21	Hewison M. Vitamin D and immune function: an over-view. Proc. Nutr. Soc., 2012; vol. 71, no. 1, pp. 50–61.		PMID: 21849106 DOI: 10.1017/S0029665111001650

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.	.	PMID: 15188374 DOI: 10.1002/art.20309
23	Krishan V., Bryant H.U., McDougald O.A. Regulation of bone mass by Wnt signaling. JCI, 2006, vol.116, no.5, pp. 1202-1209. Cell. 2001 Nov 16; 107(4):513-23. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00571-2.	.	PMID: 16670761 PMCID: PMC1451219 DOI: 10.1172/JCI28551
24	Little R.D., Carulli J.P., Del Mastro R.G. et al. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-		PMID: 11741193 PMCID: PMC419982 DOI: 10.1086/338450

	mass trait. Am. J. Hum. Genet., 2002, vol. 70, no.1, pp.11-19.		
25	Priehl B., Theiber G., Pieber T. R., Amrein K. Vitamin D and immune function. Nutrients, 2013, vol. 5, no. 7, pp. 2502–2521.		PMID: 23857223 PMCID: PMC: 3738984 DOI: 10.3390/nu5072502.