

IMMUNOGENETIC MARKERS OF MULTIBACILLARY AND PAUCIBACILLARY LEPROSY

Saroyants L. V., Naumov V. Z.

Leprosy Research Institute, Astrakhan, Russia

In 100 multibacillary (MB), 49 paucibacillary (PB) leprosy patients and 108 donors of Russian population group, and 29 MB, 37 PB leprosy patients and 70 donors of Kazakh population group living in Astrakhan region PCR real-time genotyping of genes HLA class II (DRB1, DQA1, DQB1) was performed. It was found that, regardless of ethnicity haplotype DRB1 01-DQA1*0101-DQB1*0501 with the PB form, and haplotype DRB1*15-DQA1*0102-DQB1*0602/08 with MB leprosy are associated both in Russian and in Kazakh population group.

Keywords: leprosy, genotyping, HLA, haplotypes.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТИВНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ, ЭКСПОНИРОВАННЫХ МАРГАНЦЕМ

Кривцов А. В.¹, Вдовина Н. А.¹, Пирогова Е. А.^{1,2},
Бубнова О. А.^{1,2}, Дианова Д. Г.¹

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»; ²ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь, Россия

Изучены особенности специфического иммунного ответа и распределения частот генов детоксикации и иммунного ответа детского населения Пермского края в условиях поступления избыточных концентраций марганца с питьевой водой. Выявлен измененный генетический полиморфизм генов CYP1A1 (цитохром), CPOX (копропорфиногенаксидаза), MMR9 (металлопротеиназа), TP53 (транскрипционный фактор 53) прежде всего за счет гетерозиготного варианта генотипа, а также их ассоциация с контаминацией биосред марганцем и специфической сенсбилизацией.

Ключевые слова: полиморфизм генов, ген цитохрома, ген p53, марганец.

Иммунная система обеспечивает адаптацию организма к изменяющимся условиям окружающей среды, что реализуется у детей на уровне функционирования регуляторных систем, в основе которых лежат особенности их генетической детерминации. При этом актуально выявление характера адаптивности к действию ксеногенных химических соединений, и прежде всего металлов, связанной с особенностями генетического полиморфизма, а также компенсаторных возможностей иммунной системы, которая играет ключевую роль в поддержании постоянства внутренней среды организма.

Цель работы – анализ иммуногенетических маркеров у детей в условиях водной

экспозиции марганцем (на примере Пермского края).

При углубленном изучении состояния здоровья детского населения выполнено иммунологическое диагностическое и генетическое обследование 146 детей в возрасте от 3 до 7 лет (группа наблюдения), постоянно проживающих и посещающих детские сады на территории, отличающейся повышенным содержанием марганца в питьевой воде. При этом группу сравнения составили 57 детей, не подвергавшихся влиянию химического загрязнения. Группы были сопоставимы по соматической заболеваемости и этнической принадлежности.

Определение металлов (марганец) в биосредах детей осуществляли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на масс-спектрометре Agilent 7500_{сх} («Agilent Technologies Inc.», США) в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.3161-14. Фагоцитарную активность лейкоцитов изучали с использованием формализированных эритроцитов барана. Содержание сывороточных иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Маркеры сенсibilизации к компонентам факторной нагрузки (содержание IgE специфического к марганцу) устанавливали методом аллергосорбентного тестирования.

Использовали вариант ПЦР в режиме реального времени с помощью флуоресцентных меток, которыми предварительно помечали используемые для реакции амплификации праймеры, и метод аллельной дискриминации. Различия между гетерозиготами, гомозиготами дикого и минорного вариантов устанавливают по различиям в протекании реакций амплификации соответствующих праймеров. В ходе исследования проводили изучение полиморфизма следующих патогномоничных генов – CYP1A1 (цитохром), CPOX (копропорфиногеноксидаза), MMP9 (металлопротеиназа), TP53 (транскрипционный фактор 53).

Обработка данных по генотипированию проводилась с использованием унифицированной программы «Ген Эксперт».

Результаты. Были проведены натурные исследования по определению качественного состава питьевой воды. На территории наблюдения качество питьевой воды по гигиеническим показателям не соответствовало установленным требованиям. В результате изучения экспозиции марганца в питьевой воде выявлено превышение установленных нормативов содержания марганца (от 1,72 до 2,01 ПДК). Химико-аналитическое исследование выявило, что среднее содержание в биосредах детей марганца в 1,3 раза (54% проб) достоверно выше, чем в крови детей территории сравнения ($p < 0,05$).

Данные клинико-лабораторных исследований показали наличие существенных сдвигов в функционировании иммунной системы. Так, в группе обследованных детей наблюдалось уменьшение активности со стороны врожденного клеточного иммунитета. Показатели фагоцитоза были достоверно снижены у 62,1% детей по сравнению с референтным диапазо-

ном, а также относительно группы сравнения в 62,9% случаев ($p < 0,05$). Анализ отношения шансов изменения показателей иммунитета при возрастании концентрации контаминантов в биологических средах позволил установить достоверное понижение маркеров фагоцитарной активности при увеличении концентрации марганца в крови ($R_2 = 0,25 - 0,38$ при $p < 0,05$).

Маркеры специфической сенсibilизации к компонентам факторной нагрузки специфический (IgE к марганцу) находились на достоверно более высоком уровне относительно референтного диапазона (в 19,6% случаев), различия достоверны по критерию кратности превышения нормы ($p < 0,05$). Анализ отношения шансов изменения специфического ответа при возрастании концентрации контаминантов в биосредах позволил установить достоверное повышение концентрации IgE к марганцу при возрастании концентрации марганца в крови ($R^2 = 0,28$, при $p < 0,05$).

Генотипирование предрасположенности к нарушениям запрограммированной клеточной гибели и онкопролиферативным состояниям по гену матриксной металлопротеиназы-9 (MMP9) и гену TP53, кодирующему белок p53, показало достоверные различия между обследованными группами. В то же время анализ полиморфизма генов 1 и 2 фазы детоксикации ксенобиотиков – гена цитохрома P-450 CYP1A1 и гена копропорфириногеноксидазы CPOX выявил специфические различия между изучаемыми группами. Распространенность патологического аллеля CYP1A1, отвечающего за 1 фазу детоксикации, у детей группы наблюдения превышала контрольную в 5,3 раза, частота встречаемости составила 66% против 3% в группе сравнения.

Таким образом, у детей, проживающих в зоне загрязнения питьевой воды марганцем, наблюдались супрессорные реакции со стороны иммунной системы в сочетании с повышенной чувствительностью к компонентам факторной нагрузки (IgE специфический к марганцу), а также генетическими нарушениями системы детоксикации ксенобиотиков (CYP1A1), запрограммированной клеточной гибели (TP53) и онкопролиферации (MMP9).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Долгих О.В., Кривцов А.В., Харахорина Р.А., Ланин Д.В. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012,4, 240-241.

2. Предеина Р.А., Долгих О.В., Сеницына О.О. Здоровье населения и среда обитания, 2013,11 (248), 30-32
3. Zaitseva N. V., Dianova D. G., Dolgikh O. V. European journal of natural history. – 2014. – № 1. – С. 7–8
1. Dolgikh O., Zaitseva N., Dianova D., Krivtsov A. Molecular markers of apoptosis in industrial workers // In vivo: international Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research. 2011. – Vol. 25. – № 3. – P. 523-524

GENETIC FEATURES OF ADAPTIVE IMMUNOLOGICAL STATUS IN CHILDREN EXPOSED TO MANGANESE

Krivtsov A. V.¹, Vdovina N. A.¹, Pirogova E. A.^{1,2},
Bubnova O. A.^{1,2}, Dianova D. G.¹

¹FBSI «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies»;
² FSBEI HPE «Perm State National Research University», Perm, Russia

The features of the specific immune response and the frequency distribution of genes detoxification and immune response of the child population of the Perm region under conditions of the exposure to the excess manganese concentrations in drinking water have been studied. The changed genetic polymorphism of genes CYP1A1 (cytochrome), CPOX (Coproporphyrinogens oxidase), MMP 9 (metalloproteinase), TP53 (a transcription factor 53) has been revealed primarily due to the heterozygous variant of genotype as well as their association with biological media contamination with manganese and specific sensibilization.

Key words: gene polymorphism, cytochrome gene, p53 gene, manganese.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОВ HLA-DQA1, DQB1 У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Сташкевич Д. С.¹, Складчикова А. О.¹, Беяева С. В.^{1,2},
Сулова Т. А.^{1,2}, Василенко А. Г.³

¹Челябинский государственный университет; ²Челябинская станция переливания крови; ³Челябинская областная клиническая больница,
Челябинск, Россия

Цель: определить частоты встречаемости генов локусов HLA-DQA1, DQB1 у больных неспецифическим язвенным колитом русской популяции Челябинской области. Основной метод исследования – ПЦР с сиквенс специфическими праймерами. Установлены особенности распределения генов HLA-DQA1, DQB1 у больных НЯК. Можно предположить, что гены HLA DQA1*01:02, HLA DQA1*01:03, HLA DQB1*06:02-8 могут являться маркерами предрасположенности к неспецифическому язвенному колиту у русских Челябинской области.

Ключевые слова: HLA, неспецифический язвенный колит, HLA-DQ.

Введение. Неспецифический язвенный колит (НЯК) является хроническим, рецидивирующим, иммунологически опосредованным воспалительным заболеванием, которое входит в группу воспалительных заболеваний кишечника – IBD (inflammatory bowel disease)

[1]. Согласно сложившейся в настоящее время рабочей гипотезе в основе патогенеза НЯК лежит неадекватный иммунный ответ слизистой кишечника на кишечную микробиоту у генетически восприимчивых индивидуумов [1]. Несмотря на наличие убедительных