

зации к алюминию в сочетании с активацией лейкотриенового механизма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оценка особенностей иммунорегуляторных эффектов у детей в условиях экспозиции тяжелыми металлами / К. Г. Старкова, А. В. Крив-

цов, Н. А. Вдовина и др. // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), № 2(2). – С. 110-111.

2. Долгих О. В. Маркеры сенсibilизации у детей в условиях повышенного содержания нитратов в питьевой воде / О. В. Долгих, Н. В. Зайцева, К. Г. Старкова // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 144-145.

CHANGES OF IMMUNE REGULATORY MARKERS IN CHILDREN'S POPULATION UNDER CONDITIONS OF INDUSTRIAL POLLUTION BY METALS

Starkova K. G.¹, Alikina I. N.^{1,2}, Guselnikov M. A.^{1,2}, Nikonoshyna N. A.^{1,2},
Krivtsov A. V.¹, Perminova I. V.¹, Rochev V. P.¹

¹FBSI "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies";

²FSBEI HPE "Perm State National Research University", Perm, Russia

A study of immune regulation in children living in the region of industrial pollution by aluminum and other metals showed a decrease in phagocytic activity, expression of CD95 T-cell receptors, increased production of leukotrienes C4/D4/E4 and specific IgG to aluminum.

Key words: phagocytosis, immunoglobulins, leukotrienes, metals, aluminum

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДВУХЛОКУСНЫХ ГАПЛОТИПОВ HLA-DRB1-TNFA-308 У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Сташкевич Д. С.¹, Беляева С. В.^{1,2}, Суслова Т. А.^{1,2},
Василенко А. Г.³

¹ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»; ²ГБУЗ «Челябинская станция переливания крови»; ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия

В статье проведен анализ распределения частот встречаемости двухлокусных гаплотипов *HLA-DRB1-TNFA-308* у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) русской популяции Челябинской области. Выявлены 19 гаплотипов, среди которых 4 гаплотипа, содержащие аллель *-308*G TNFA*, характеризовались высокими частотами встречаемости в группах больных НЯК и условно здоровых лиц. Особенностью группы больных НЯК стало наличие двух гаплотипов, содержащих аллель с заменой *-308*A TNFA* и не встречавшихся в группе сравнения: *HLA DRB1*01-TNFA-308*A*; *HLA DRB1*13-TNFA-308*A*. Данные гаплотипы могут рассматриваться в качестве маркеров предрасположенности к неспецифическому язвенному колиту у русских Челябинской области.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, *HLA, TNFA*

Введение. Анализ накопленных данных показал, что в патогенезе неспецифическим воспалительных заболеваний кишечника, к которым

относится неспецифический язвенный колит (НЯК), большую роль играют генетический компонент и триггерные факторы [1, 2, 4, 5].

Гены-кандидаты восприимчивости к НЯК, белковые продукты которых вовлечены в иммунопатогенез заболевания, рассеяны по всему геному. Исторически наиболее изученной является система HLA. В ряде исследований показана ассоциация между носительством определенных генных специфичностей *HLA DRB1*, *HLA DQA1*, *HLA DQB1* и предрасположенностью/устойчивостью и тяжестью течения НЯК. В исследовании Bouzid D. показано, что частота генной специфичности *DRB1*15* выше у больных с внекишечными проявлениями [2], у иранцев *DRB1*04* рассматривают в качестве протекторного, а *DRB1*13* связан с тяжестью течения заболевания [4]. У русских Челябинской области (как показано нами ранее) генные специфичности *HLA DQA1*01:02*, *HLA DQA1*01:03*, *HLA DQB1*06:02-8* могут являться маркерами предрасположенности к НЯК [1]. В качестве генов-кандидатов предрасположенности к НЯК рассматриваются гены цитокинов, белковые продукты которых регулируют иммунный ответ и воспалительные реакции, в частности TNF α . Ген *TNFA* лежит в теломерной части 6 хромосомы в пределах главного комплекса гистосовместимости между *HLA-B* и *HLA-DRB1* [5]. Следует отметить, что литературные данные по ассоциации *TNFA* с неспецифическим язвенным колитом противоречивы [5]. В тоже время известно о существовании неравновесного сцепления между генами *HLA-DRB1* и *TNFA-308* [1]. В данной работе впервые рассмотрена ассоциация комбинаций гаплотипов данных генов с развитием НЯК.

В связи с выше изложенным цель: определить частоты встречаемости двухлокусных гаплотипов *HLA-DRB1-TNFA-308* и параметры их сцепления у больных неспецифическим язвенным колитом в сравнении с условно здоровыми лицами русской популяции Челябинской области.

Материалы и методы. Набор больных осуществлялся случайным образом в гастроэнтерологическом отделении Областной клинической больницы с 2013 по 2016 гг. Группа сравнения – потенциальные доноры костного мозга русской популяции Челябинской области из регистра ГБУЗ «Челябинской областной станции переливания крови» (107 человек). В качестве биологического материала для исследования использовалась венозная кровь, взятая в пробирки с 0,5 % раствором калиевой

соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Выделение ДНК проводили с использованием реагентов PROTRANS DNA Box 500. Определение полиморфизма генов *HLA-DRB1* проводилось методом молекулярного типирования – PCR SSP наборами реагентов Protrans (Protrans, Germany). Определение SNP полиморфизма в позиции -308 G/ATNFA проводилось с помощью аллельспецифической ПЦР (реактивы НПФ «Литех») с последующей визуализацией ампликонов в УФ свете. Статистическая обработка. Расчет частот встречаемости гаплотипов (HF), параметров сцепления (D, D'), коэффициент ассоциации r^2 , уровень значимости) осуществлялся в программе «Арлекин», версия 3.5 [3]. Достоверность различий между исследуемыми группами оценивалась с помощью критерия Пирсона (χ^2). Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми при $p > 0,10$; для промежуточных значений p ($0,05 \leq p \leq 0,10$) обсуждали тенденцию к различиям. Для оценки вероятности развития предрасположенности/устойчивости к НЯК в зависимости от носительства аллелей, генных семейств, определенного гаплотипа *HLA-DRB1-TNFA-308* использовали процедуру расчета критерия отношения шансов (OR) и 95 % доверительного интервала (CI).

Результаты. На первом этапе была проведена оценка частот встречаемости генных семейств *HLA-DRB1* и аллелей SNPs -308 G/ATNFA . Установлено, что генная частота *DRB1*15* в группе больных была выше по сравнению с выборкой доноров (0,25 vs 0,15, $p=0,0326$; OR=2,0; 95% CI 1,08,– 3,73). Кроме того, в группе больных НЯК не было носителей аллеля *DRB1*08* ($p=0,049$). Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма гена *TNFA* не отличалось между больными НЯК и контрольной группой и не влияет на формирование предрасположенности к НЯК. В продолжение исследования был проведен анализ частот встречаемости и параметров сцепления двухлокусных гаплотипов, в ходе которого были выявлены 19 гаплотипов *HLA-DRB1-TNFA-308*. Наиболее частыми в обеих выборках были следующие гаплотипы: *HLA DRB1*15-TNFA-308*G* (в контроле HF=0,14, D'=1, в группе больных НЯК HF=0,194, D'=0,565; $\chi^2=2,4$ $p=0,12$), *HLA DRB1*13-TNFA-308*G* (в контроле HF=0,145, D'=1, в группе больных НЯК HF=0,142, D'= 0.169; $p=0,98$), *HLA DRB1*04-TNFA-308*G* (в контро-

ле HF=0,112, D'= 0,611, в группе больных НЯК HF=0,113, D'=1; $\chi^2=0,07$ p=0,8), *HLA DRB1*01-TNFA-308*G* (в контроле HF=0,159, D'=1, в группе больных НЯК HF=0,104, D'= -0.015; $\chi^2=2,27$, p=0,13), содержащих частый аллель -308*G *TNFA*, ассоциированный со средним уровнем продукции TNF α .

Особенностью группы больных НЯК стало наличие двух гаплотипов, содержащих аллель с заменой -308**ATNFA* и не встречавшихся в группе сравнения: *HLA DRB1*01-TNFA-308*A* (в группе больных НЯК HF=0,022, p=0,05), *HLA DRB1*13-TNFA-308*A* (в группе больных НЯК HF=0,022, p=0,05). Данные гаплотипы несут высокопродуктивный аллель *TNFA-308*A*, ассоциированный, согласно литературным данным, с предрасположенностью и тяжестью течения многих аутоиммунных заболеваний.

Заключение. Гаплотипы *HLA DRB1*01-TNFA-308*A*, *HLA DRB1*13-TNFA-308*A* могут рассматриваться в качестве маркеров предрасположенности к неспецифическому язвенному колиту у русских Челябинской области. Для более детального анализа планируется провести изучение частот встречаемости распространенных гаплотипов *HLA I, II* класса и *TNFA*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сташкевич Д.С. Распределение генов *HLA-DQA1, DQB1* у больных неспецифическим язвенным колитом русской популяции Челябинской области / Д.С. Сташкевич, А.О. Складчикова, С.В. Беляева, Т.А. Сулова, А.Г. Василенко // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), № 2. – С. 564-566.
2. Bouzid D. Inflammatory bowel disease: susceptibility and disease heterogeneity revealed by human leukocyte antigen genotyping / D. Bouzid, A. Kammoun, A. Amouri et al. // Genetic testing and Molecular Biomarkers. – 2012. – Vol.16(6). – P. 482-487.
3. Excoffier L. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows / L. Excoffier, HE. Lischer // Molecular Ecology Resources. – 2010. – Vol. 10, Is. 3. – P. 564-567.
4. Mohammadi M. Association of *HLA-DRB1* Alleles with Ulcerative Colitis in the City of Kerman, South Eastern Iran / M. Mohammadi, M. Rastin, H. Rafatpanah et al. // Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology. – 2015. – 14(3). – P. 306-312.
5. Tavares M. Tumour necrosis factor-alpha (-308G/A) promoter polymorphism is associated with ulcerative colitis in Brazilian patients / M. Tavares, C. de Lima, W. Fernandes et al. // International journal of immunogenetics. – 2016. – Vol.43(6). – P. 376-382.

DISTRIBUTION OF TWO-LOCUS HAPLOTYPES OF *HLA-DRB1-TNFA-308* IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS OF THE RUSSIAN POPULATION OF CHELYABINSK REGION

Stashkevich D.S.¹, Belyaeva S.V.^{1,2}, Suslova T.A.^{1,2},
Vasilenko A.G.³

¹Chelyabinsk State University; ²Chelyabinsk Blood Transfusion Station;

³Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

The analysis of the distribution of *HLA-DRB1-TNFA-308* two-locus haplotypes frequencies in patients with ulcerative colitis (UC) of the Russian population of the Chelyabinsk region is carried out in this article. The 19 haplotypes were identified, among which 4 haplotypes, containing -308*G *TNFA* allele, were characterized by high incidence rates in groups of UC patients and healthy individuals. A peculiarity of the UC patient group was the presence of two haplotypes containing the rare allele with the substitution -308*A *TNFA*: *HLA DRB1*01-TNFA-308*A*; *HLA DRB1*13-TNFA-308*A*. These haplotypes were not found in the comparison group of healthy individuals. These haplotypes can be considered as markers of susceptibility to ulcerative colitis in the Russian Chelyabinsk region.

Key words: ulcerative colitis, *HLA*, *TNFA*