DOI: 10.17117/na.2016.01.02.421

<http://ucom.ru/doc/na.2016.01.02.421.pdf>

Поступила (Received): 27.01.2016

**Хунафина Д.Х., Шайхуллина Л.Р., Галиева А.Т., Бурганова А.Н.,
Хабелова Т.А., Шагиева З.А., Кунафина Е.Р.
Иммуногенетические показатели больных
геморрагической лихорадкой с почечным синдромом**

**Khunafina D.H., Shaihullina L.R., Galieva A.T., Burganova A.N.,
Habelova T.A., Shagieva Z.A., Khunafina E.R.
Immunogenetic parameters of patients with
hemorrhagic fever with renal syndrome**

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – актуальное природно-очаговое заболевание, одним из активных очагов которого в Российской Федерации является Республика Башкортостан. Существенное влияние на продукцию цитокинов оказывают генетические факторы. В данной работе показана ассоциация между полиморфизмом гена $TNF-\alpha$ –308 и риском заболевания ГЛПС, а также тяжестью течения болезни

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, цитокины, полиморфизм гена

Hemorrhagic fever with renal syndrome – the actual natural focal disease, one of the active centers of the Russian Federation which is the Republic of Bashkortostan. Significant impact on the production of cytokines have genetic factors. to identify the association between gene polymorphism $TNF-\alpha$ -308 and the risk of hemorrhagic disease, as well as the severity of the disease

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, cytokines, gene polymorphism

Хунафина Дина Халимовна

Доктор медицинских наук, профессор
Башкирский государственный медицинский университет
г. Уфа, ул. Ленина, 3

Khunafina Dina Halimovna

Doctor of Medical Sciences, Professor
Bashkir state medical university
Ufa, Lenin st., 3

Шайхуллина Лиана Робертовна

Кандидат медицинских наук, доцент
Башкирский государственный медицинский университет
г. Уфа, ул. Ленина, 3

Schaihullina Liana Robertovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Bashkir state medical university
Ufa, Lenin st., 3

Галиева Айгуль Тагировна

Кандидат медицинских наук, доцент
Башкирский государственный медицинский университет
г. Уфа, ул. Ленина, 3

Galieva Aigul Tagirovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Bashkir state medical university
Ufa, Lenin st., 3

Бурганова Алена Наиповна

Кандидат медицинских наук, доцент
Башкирский государственный медицинский
университет
г. Уфа, ул. Ленина, 3

Burganova Alena Naipovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Bashkir state medical university
Ufa, Lenin st., 3

Хабелова Томара Александровна

Кандидат медицинских наук, доцент
Башкирский государственный медицинский
университет
г. Уфа, ул. Ленина, 3

Habelova Tomara Aleksandrovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Bashkir state medical university
Ufa, Lenin st., 3

Шагиева Зухра Авгановна

Управление Роспотребнадзора РБ
г. Уфа, ул. Ленина, 3

Shagieva Zuhra Avganovna

Rospotrebnadzor RB
Ufa, Lenin st., 3

Кунафина Елена Рафаэлевна

Доктор медицинских наук, профессор
Башкирский государственный медицинский
университет
г. Уфа, ул. Ленина, 3

Kunafina Elena Rafailovna

Doctor of Medical Sciences, Professor
Bashkir state medical university
Ufa, Lenin st., 3

Республика Башкортостан является одним из наиболее активных очагов хантавирусной инфекции в Приволжском федеральном округе и Российской Федерации в целом. Заболеваемость геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) характеризуется высоким уровнем с периодами естественного эпидемиологического подъема, повторяющимися каждые 4-7 лет, тесно связанными с климатическими условиями, численностью грызунов – рыжих полевков, являющимися основным естественным резервуаром ГЛПС, объемом дератизационных мероприятий. Крупные вспышки ГЛПС в Башкортостане были отмечены в 1985 (167,0), в 1994 (100,7) гг. Самая крупная вспышка заболевших наблюдалась в 1997 г., составив 224,5 в РБ, 574,9 в г. Уфе на 100 тысяч населения. В 2014г. также наблюдался эпидемиологический подъем ГЛПС с уровнем заболеваемости – 81,53 на 100 тыс. населения (количество заболевших 3318), в 2015г. относительное снижение заболеваемости ГЛПС с уровнем – 39,64 (количество заболевших 1614).

В РБ на протяжении последних лет летальность не превышает 0,3-0,5%, но вследствие высокой заболеваемости остается значительной. Отмечается подъем заболеваемости с определенной цикличностью каждые 3,5 – 4 года, через 11 – 12 лет возникает крупная вспышка с тенденцией роста количества тяжелых больных.

Иммунологические факторы, включая цитокины, играют важную роль в патогенезе ГЛПС. Фактор некроза опухолей (ФНО) является основным медиатором воспалительных процессов и клеточных иммунных реакций, реализующий также механизмы противовирусной защиты. ФНО-α усиливает сосудистую проницаемость и повышает экспрессию молекул эндотелиальной адгезии, что приводит к нарушению микроциркуляции. При ГЛПС выявлено повышение экспрессии молекул межклеточной и сосудистой адгезии в интерстициальном и тубулярном пространстве почек, соответственно. В эксперименте показано, что

внутривенные инъекции ФНО- α вызывают ряд признаков и симптомов, характерных для ГЛПС. Высокие уровни ФНО- α в сыворотке крови больных ГЛПС определяются в олигоурический и ранний полиурический периоды и коррелируют с тяжестью течения заболевания.

Существенное влияние на продукцию цитокинов оказывают генетические факторы. Лocus TNF (Tumor necrosis factor), содержит четыре гена – TNF- α , TNF- β , LT- β и LST-1. Экспрессия TNF- α регулируется как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях. Выявлена ассоциация отдельных гаплотипов главного комплекса гистосовместимости с разными фенотипами TNF- α : DR3 и DR4 гаплотипы ответственны за высокие уровни ФНО- α , DR2 гаплотип ассоциирован с низкой продукцией ФНО- α .

Биаллельный полиморфизм в положении –308 G→A промоторной области TNF- α приводит к замене гуанина (аллель TNF*G) на аденин (аллель TNF*A), которая коррелирует с повышенной продукцией ФНО- α . Данные функциональной значимости полиморфизма –308 G→A TNF- α в работах разных исследователей неоднозначны, что, по-видимому, обусловлено патогенезом заболевания, особенностями клеточных линий, стимуляторов и другими условиями эксперимента. Полиморфизм –308 TNF- α влияет на базальную и индуцированную секрецию гена. Область аллеля TNF*A является частью расширенного гаплотипа HLA-A1-B8-DR3-DQ2, который ассоциирован с аутоиммунностью и повышенной продукцией ФНО- α . Аллель TNF*A является более мощным активатором транскрипции, чем аллель TNF*G.

Цель данной работы – выявить ассоциацию между полиморфизмом гена TNF- α –308 и риском заболевания ГЛПС, а также тяжестью течения болезни.

В работе использованы образцы крови 295 больных ГЛПС, в возрасте от 13 до 65 лет, получивших стационарное лечение в клинической инфекционной больнице № 4 г. Уфы, с серологически подтвержденным методом РНИФ диагнозом. Группу контроля составили серонегативные доноры крови.

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Анализ биаллельного полиморфизма ФНО- α проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Достоверность различий частот генотипов и аллелей в сравниваемых группах определяли методом хи-квадрата (χ^2) и точного критерия Фишера. Силу ассоциаций выражали в значениях отношения шансов (OR-adds. ratio) рассчитанного с помощью таблицы 2·2 с коррекцией по Йетсону.

Среди обследованных больных с ГЛПС преобладали лица молодого и среднего возраста от 17 до 45 лет – 84,7% (250 чел.). Доля лиц мужского пола составила 88,1% (260 чел.), женщин – 11,9% (35 чел.).

Выявлено достоверное различие в распределении частот генотипов и аллелей между больными ГЛПС и контрольной группой ($\chi^2=4,91$, $p<0,05$). У больных ГЛПС частота гетерозигот TNF*GA (19,3%) была ниже, чем в группе контроля (30,0%, $p=0,01$), а частота гомозигот TNF*AA (7,8%), наоборот, превышала общепопуляционный уровень в 3,5 раза (2,2%, $p=0,02$).

Частота носительства генотипа TNF*AA среди пациентов со среднетяжелым (7,4%) и тяжелым течением (11,1%) болезни оказалась выше, чем среди серонегативных доноров крови (2,2%, $\chi^2=4,39$, $p=0,04$, OR=3,49 и $p=0,004$, OR=6,7, соответственно).

Носителей генотипа TNF*AA, ассоциированного с более тяжелым и неблагоприятным исходом заболевания среди лиц женского пола, по данным наших исследований, выявлено не было. Женщин-носителей редкого аллеля TNF*A среди гетерозигот также было значительно меньше, чем мужчин (11,4% и 20,4%, соответственно).

Среди обследованных больных по частоте осложнений на первом месте стоит ИТШ – 18 чел. (6,1%). Шок у больных ГЛПС развивался в лихорадочный период, на 4-6-ой день болезни. По результатам наших исследований наибольший удельный вес больных с ИТШ наблюдался среди носителей генотипа TNF*AA – 17,4% (4 чел.). Удельный вес больных с геморрагическим синдромом среди больных – гомозигот по редкому аллелю TNF*A, был также выше, чем среди гетерозигот и гомозигот по TNF*G аллелю – 4,3%, 1,9%, 1,4%, соответственно.

ОПН развилась у 5 пациентов (1,7%). Удельный вес больных с ОПН среди больных с генотипом TNF*GG составил 1,4%, среди гетерозигот TNF*GA – 1,9% и среди носителей генотипа TNF*AA – 4,3%. В проведении транзитного гемодиализа нуждались 2 пациента с генотипом TNF*GG.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют предположить, что индивидуумы с генотипом TNF*AA более восприимчивы к вирусу ГЛПС и заболевание у них приобретает более тяжелое течение. Выявлено достоверное различие в распределении частот генотипов полиморфного локуса -308 G→A TNF-а между больными ГЛПС и контрольной группой ($p<0,05$).

© 2016, Хунафина Д.Х., Шайхуллина Л.Р.,
Галиева А.Т., Бурганова А.Н., Хабелова Т.А.,
Шагиева З.А., Кунафина Е.Р.

Иммуногенетические показатели больных
геморрагической лихорадкой с почечным
синдромом

© 2016, Khunafina D.H., Shaihullina L.R.,
Galieva A.T., Burganova A.N., Habelova T.A.,
Shagieva Z.A., Khunafina E.R.

Immunogenetic parameters of patients with
hemorrhagic fever with renal syndrome