

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 575.22:616-052]:616.594.12-001.1

© Н.П. Сетко, Т.В. Николаева, Л.Г. Воронина, 2017

Н.П. Сетко, Т.В. Николаева, Л.Г. Воронина

ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Оренбург

Известно, что в промышленном городе приоритетными загрязнителями являются содержащиеся в атмосферном воздухе формальдегид, свинец, диоксид азота, а в почве и воде – свинец, никель, марганец и хром, которые, вероятно, способствуют фенотипическим проявлениям генетически детерминированных заболеваний. В условиях воздействия этих загрязнителей у лиц, имеющих полиморфные маркеры rs1024161 гена CTLA4, rs694739 гена PRDX5, rs1701704 гена IKZF4, rs10760706 гена STX17, происходит фенотипическая реализация генетического полиморфизма с развитием гнездной алопеции (ГА). Наибольший вклад в ассоциацию с фенотипом ГА вносят генотип G/G rs10760706 гена STX17, генотип A/A rs1024161 гена CTLA4, гомозигота по мажорному аллелю A rs694739 гена PRDX5, генотипы G/A и G/G rs1701704 гена IKZF4. Эти полиморфные маркеры можно рассматривать в качестве биомаркеров чувствительности к антропогенным влияниям у лиц, генетически предрасположенных к ГА. Для доказательства генно-средового взаимодействия требуется проведение дальнейших исследований с применением методов математического моделирования.

Ключевые слова: гнездная алопеция, генетический полиморфизм, антропогенные факторы.

N.P. Setko, T.V. Nikolaeva, L.G. Voronina

GENOTYPIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ALOPECIA AREATA UNDER EXPOSURE TO CHEMICAL ENVIRONMENTAL FACTORS

It is known that in industrial city the priority pollutants are formaldehyde, lead, nitrogen dioxide contained in the atmospheric and lead, nickel, manganese and chromium in water and soil, which are likely to contribute to the phenotypic manifestations of genetically determined diseases. In the context of the effects of these pollutants, in individuals with polymorphic markers rs1024161 CTLA4 gene, rs694739 PRDX5 gene, rs1701704 IKZF4 gene, rs10760706 STX17 gene phenotypic realization of genetic polymorphism with alopecia areata (AA) development occurs. The largest contribution to the association with the phenotype of GA is shown by genotype G/G rs10760706 STX17 gene genotype A/A rs1024161 CTLA4 gene, according to the major allele homozygote A rs694739 gene PRDX5, genotype G/A and G/G rs1701704 IKZF4 gene. These polymorphic markers may be regarded as biomarkers of sensitivity to anthropogenic influences in people genetically predisposed to AA. To prove gene-environment interaction there is a need for further investigation using math modelling methods.

Key words: alopecia areata, genetic polymorphism, human factors.

Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, не оказывают прямого биологического эффекта, так как подвергаются биотрансформации, в процессе которой одновременно или поочередно участвуют многие ферменты, поддерживающие в условиях денатурированной среды механизм биологического выживания, обусловленный генетическим полиморфизмом. Индивидуальная восприимчивость людей к средовым факторам в зависимости от генетических особенностей приводит либо к формированию адаптивного ответа, либо к дезадаптации, выражающейся в фенотипическом проявлении мультифакториальных заболеваний, в том числе аутоиммунной природы [1]. В настоящее время большое значение придается генно-средовым взаимодействиям и роли окружающей среды в этиопатогенезе аутоиммунных заболеваний [4]. Несмотря на проведенный зарубежными исследователями полногеномный анализ ассоциаций (ПГАА) по установлению генетических полиморфизмов, ассоциированных с гнездной алопецией (ГА) [3], являющейся распространенным аутоиммунным заболеванием кожи, отсутствуют ком-

плексные исследования по целенаправленному поиску генов и их аллельных вариантов, контролирующих предрасположенность к развитию ГА с определением генетически детерминированной чувствительности и риска ее возникновения при контакте с различными химическими загрязнителями среды обитания.

В этой связи проведена комплексная и интегральная оценка среды обитания населения промышленного города Оренбурга, оценен риск развития неканцерогенных эффектов и обоснованы маркеры чувствительности развития ГА в условиях среды, контаминированной химическими загрязнителями.

Материал и методы

При гигиенической оценке среды обитания за последние пять лет исследовано содержание химических веществ, загрязняющих воздушную среду, питьевую воду, почву по данным региональной системы социально-гигиенического мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Оренбургской области» и официальных статистических форм экологического мониторинга ФГУ «Оренбургский областной центр по гидроме-

теорологии и мониторингу окружающей среды». На основании полученных результатов рассчитаны комплексные интегральные показатели, суммарные уровни загрязнения исследуемых объектов среды обитания. Оценка риска здоровью населения произведена в соответствии с руководством Р 2.1.10.1920-04/М. 2004. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Эколог 3.0 с расчетным блоком «Риски», автоматизированной системы «Социально-гигиенический мониторинг».

Для проведения репликативного анализа ассоциаций было отобрано восемь однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных по данным ранее проведенного ПГАА [3] с ГА: rs9275572 (*HLA-DQA2*), rs9479482 (*ULBP3*, *ULBP6*), rs1024161 (*CTLA4*, *ICOS*), rs3118470 (*IL2RA*), rs1701704 (*IKZF4*), rs7682241 (*IL2 – IL21*), rs694739 (*PRDX5*), rs10760706 (*STX17*). Материалом для молекулярно-генетического исследования явились образцы крови 105 взрослых пациентов (35 мужчин и 65 женщин; средний возраст $29,2 \pm 0,98$ года) с ГА и 100 взрослых лиц группы сравнения (39 мужчин и 61 женщина; средний возраст $26,7 \pm 1,3$ года), не имеющих в личном и семейном анамнезах аутоиммунных заболеваний и являющихся коренными жителями г. Оренбурга. Генотипирование проводилось методом аллельспецифической гибридизации в формате полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (TaqMan) на амплификаторе «DTlite» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводилось с использованием комплекта реагентов для выделения ДНК Проба ГС (ООО «НПО ДНК-Технология»). Определение соответствия наблюдаемого распределения генотипов теоретически ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга (РХВ) с использованием интерактивного калькулятора «Hardy-Weinberg equilibrium calculator» (Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology studies) [http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml]. Статистическая значимость различий в распределении частот генотипов рассчитывалась с помощью критерия χ^2 , сила ассоциаций генотипических признаков с фенотипом ГА оценивалась по значению показателя отношения шансов (odds ratio, OR) с расчетом его 95% доверительного интервала.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что загрязнение атмосферного воздуха промышленного г. Оренбурга

характеризовалось превышением предельно допустимой концентрации (ПДК) по уровню содержания взвешенных веществ, диоксида азота, формальдегида и железа.

При анализе содержания металлов в атмосферном воздухе установлено, что приоритетными металлами-загрязнителями является свинец, никель, марганец и хром, долевой вклад их участия в суммарное загрязнение атмосферного воздуха составил 38%, 26%, 10% и 9% соответственно.

В почве г. Оренбурга приоритетными загрязнителями явились хром (коэффициент концентрации (Кс) составил 1,58), никель (Кс – 1,55), марганец (Кс – 1,36) и свинец (Кс – 1,2).

В питьевой воде имело место превышение норматива по показателю общей жесткости и содержанию сухого остатка, марганца, хрома и железа.

Оценка величины антропогенной нагрузки на организм населения г. Оренбурга, определенная концентрацией загрязнения атмосферного воздуха, почвы и воды, показала, что имеет место превышение гигиенических нормативов по нескольким факторам более чем в трети измерений, что позволяет оценивать санитарно-гигиеническую ситуацию на данной территории как напряженную.

С целью доказательства воздействия многосредового химического загрязнения исследуемой территории на население промышленного города использована методология оценки риска с расчетом индексов опасности неканцерогенных эффектов при хроническом воздействии исследованных химических веществ. Выявлено, что наибольший вклад в развитие заболеваний исходя из расчетных суммарных индексов опасности (НҚ) вносят сероводород (НҚ – 2,6), марганец (НҚ – 1,83), цинк (НҚ – 0,93). Согласно данным, представленным в табл. 1, установлено, что с учетом рассчитанных индексов опасности выявленные загрязнители оказывают наибольший риск влияния на органы дыхания и иммунную систему.

Таблица 1
Суммарные индексы опасности для органов и систем организма взрослого населения, проживающего на территории г. Оренбурга

Органы и системы	Индекс опасности (НІ)
Органы дыхания	8,72
Кровь	0,72
Центральная нервная система	1,22
Иммунная система	1,8
Системные поражения	1,1
Суммарный индекс опасности	13,56

Известно, что иммунная система, часть клеточного пула которой является быстро обновляющейся, наиболее подвержена влиянию антропогенных факторов [1]. Важно отметить,

что ПГАА выявил ряд однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с гнездой алопецией, биологическая роль которых заключается в регуляции иммунных функций (rs1024161 гена *CTLA4/ICOS*; rs7682241 гена *IL2/IL21*; rs3118470 гена *IL2RA*; rs9275572 гена *HLA-DQA2*) [3].

Результаты репликативного ассоциативного анализа представлены в виде общей генетической модели гнездой алопеции (табл. 2), которая позволяет анализировать ассоциацию между генотипом пробандов и их фенотипом, не требуя соблюдения РХВ в исследуемых выборках [2].

Таблица 2

Общая генетическая модель гнездой алопеции							
Ген	Генотип	Частоты аллелей		χ^2 , df=2	p	OR	
		пациенты	группа сравнения			значение	95% ДИ
ULBP3/ ULBP6	A/A*	0,295	0,260	2,51	0,28	1,19	0,65 – 2,20
	G/A	0,476	0,580			0,66	0,38 – 1,14
	G/G	0,229	0,160			1,56	0,77 – 3,14
CTLA4/ ICOS	G/G	0,267	0,370	13,74	0,001**	0,62	0,34 – 1,12
	A/G	0,410	0,520			0,64	0,37 – 1,11
	A/A	0,324	0,110			3,87	1,38 – 8,19
PRDX5	A/A*	0,562	0,390	6,47	0,04**	2,01	1,15 – 3,50
	G/A	0,333	0,430			0,66	0,38 – 1,17
	G/G	0,105	0,180			0,53	0,24 – 1,19
IL2/IL21	C/C	0,257	0,390	4,23	0,12	0,54	0,30 – 0,98
	A/C	0,581	0,490			1,44	0,83 – 2,50
	A/A	0,162	0,120			1,42	0,64 – 3,14
IKZF4	A/A	0,210	0,510	20,66	0,00003**	0,25	0,14 – 0,47
	G/A	0,610	0,350			2,90	1,64 – 5,12
	G/G	0,181	0,140			1,36	0,64 – 2,88
IL2RA	A/A	0,390	0,520	3,47	0,18	0,59	0,34 – 1,03
	G/A	0,448	0,350			1,50	0,86 – 2,64
	G/G	0,162	0,130			1,29	0,59 – 2,82
STX17	A/A	0,381	0,460	16,82	0,0002**	0,72	0,41 – 1,26
	G/A	0,362	0,490			0,59	0,34 – 1,03
	G/G	0,257	0,050			6,58	2,42 – 17,88

* По данным GWAS рисковым является мажорный аллель. ** Статистическая значимость различий $p < 0,01$.

OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Тем не менее, учитывая, что распределение генотипов однонуклеотидных маркеров rs9275572 гена *HLA-DQA2* не соответствовало РХВ ни в группе пациентов, ни в группе сравнения, он был исключен из анализа. Анализ полученных данных свидетельствует о наличии ассоциации с фенотипом ГА однонуклеотидных полиморфизмов rs1024161 гена *CTLA4* ($\chi^2=13,74$; $p=0,001$), rs694739 гена *PRDX5* ($\chi^2=6,47$; $p=0,04$), rs1701704 гена *IKZF4* ($\chi^2=20,66$; $p=0,00003$), rs10760706 гена *STX17* ($\chi^2=16,82$; $p=0,0002$).

Установлено, что наиболее сильный вклад в ассоциацию с фенотипом ГА проявляют отдельные генотипы, частоты которых статистически значимо выше у пациентов по сравнению со здоровыми лицами. Так, генотип G/G однонуклеотидного полиморфизма rs10760706 гена *STX17* у пациентов встречается в 5,1 раза чаще, чем у здоровых лиц (OR=6,58; 95% ДИ 2,42 – 17,88). Среди пациентов с гнездой алопецией носительство гомозиготы A/A полиморфного маркера rs1024161 гена *CTLA4* в 2,9 раза выше, чем среди здоровых пробандов (OR=3,87; 95% ДИ 1,38 – 8,19). У пациентов,

страдающих ГА, частота носительства гомозиготы по мажорному аллелю А однонуклеотидного полиморфизма rs694739 гена *PRDX5* в 1,4 выше, чем у лиц группы сравнения (OR=2,01; 95% ДИ 1,15 – 3,50). Носительство генотипов G/A и G/G полиморфного маркера rs1701704 гена *IKZF4* у пациентов в 1,7 и 1,3 раза соответственно выше, чем у здоровых пробандов (OR=1,50; 95% ДИ 0,86 – 2,64 и OR=1,29; 95% ДИ 0,59 – 2,82 соответственно).

Таким образом, фенотипическая реализация генетических особенностей больных ГА может зависеть от воздействия на организм предрасположенных к заболеванию лиц совокупности антропогенных факторов. Их качественное и количественное своеобразие, сложившееся на исследуемой территории, оказывает существенное влияние на иммунную систему экспонированных лиц и при наличии генетической предрасположенности, вероятно, приводит к формированию аутоиммунной патологии. Для доказательства генно-средового взаимодействия требуется проведение дальнейших исследований с применением методов математического моделирования.

Сведения об авторах статьи:

Сетко Нина Павловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены и эпидемиологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел./факс: 8 (3532) 40-35-64. E-mail: k_epidem.fpdo@orgma.ru.

Николаева Татьяна Владимировна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: orenderma@yandex.ru.

Воронина Людмила Григорьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел./факс: 8 (3532) 40-35-64. E-mail: orenderm@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева, Н.В. Особенности иммунологических и генетических нарушений человека в условиях дестабилизации среды обитания: монография / Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, Д.Г. Дианова. – Пермь: Изд-во ПНИПУ, 2016. – 300 с.
2. Lewis, C.M. Genetic association studies: design, analysis and interpretation / C.M. Lewis // Brief Bioinform. – 2002. – Vol. 3. – № 2. – P. 146-153.
3. Petukhova, L. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity / L. Petukhova, M. Duvic, M. Hordinsky, D. Norris, V. Price, Y. Shimomura, H. Kim, P. Singh, A. Lee, W.V. Chen, K.C. Meyer, R. Paus, C.A. Jahoda, C.I. Amos, P.K. Gregersen, A.M. Christiano // Nature. – 2010. – Vol. 1. – №466(7302). – P. 113-117.
4. Selmi, C. Mechanisms of environmental influence on human autoimmunity: a National Institute of Environmental Health Sciences expert panel workshop / C. Selmi, P.S. Leung, D.H. Sherr, M. Diaz, J.F. Nyland, M. Monestier, N.R. Rose, M.E. Gershwin // J. Autoimmunity. – 2012. – № 39. – P. 272-284.

УДК 61-618.14-002.28

© Е.Ю. Антропова, М.И. Мазитова, 2017

Е.Ю. Антропова, М.И. Мазитова

ИММУННАЯ И РЕПАРАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Казань

Воспалительные заболевания женских половых органов занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии. Хронический рецидивирующий эндометрит (ХРЭ) встречается у женщин преимущественно в репродуктивном возрасте.

Целью исследования стала оценка клинической эффективности иммуномодулирующего и репарирующего препарата Деринат® в комплексной терапии хронического рецидивирующего эндометрита у женщин репродуктивного возраста.

Полученные данные говорят об эффективности терапии с включением иммуномодулирующего и репаративного препарата Деринат (раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл), который способствует более длительному положительному эффекту терапии, что свидетельствует о значительном фармакологическом потенциале и доказывает возможность применения препарата в комплексном лечении хронического эндометрита

Ключевые слова: хронический рецидивирующий эндометрит, Деринат®.

E.Yu. Antropova, M.I. Mazitova

IMMUNE AND REPARATIVE THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC RECURRENT ENDOMETRITIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Inflammatory diseases of female genital organs hold one of the leading positions in the structure of gynecological pathology. Chronic recurrent endometritis is prevalent in females of reproductive age.

The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of immunomodulatory and reparative drug Derinat® in the complex treatment of chronic recurrent endometritis in women of reproductive age.

The obtained data suggest the effectiveness of therapy with immunomodulatory and reparative drug Derinat® (intramuscular solution 15 mg/ml) which promotes longer positive effect of therapy, indicating a significant pharmacological potential and proves the possibility of its use in the treatment of chronic endometritis.

Key words: chronic recurrent endometritis, Derinat®.

Воспалительные заболевания женских половых органов занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии. Хронический рецидивирующий эндометрит (ХРЭ) встречается у женщин преимущественно в репродуктивном возрасте. Частота хронического эндометрита по данным разных авторов варьирует в широких пределах – от 0,2 до 66,3%, в среднем составляя 14% [1]. Тенденцию к увеличению частоты ХРЭ многие авторы связывают с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), ростом числа искусственных абортов, широким использованием внут-

риматочных спиралей (ВМС), изменениями в этиологии воспалительных заболеваний матки и придатков. Частыми причинами данного воспалительного заболевания являются осложненное течение беременности, родов и послеродового периода, а также вторичное бесплодие и привычное невынашивание беременности [4].

В основе патогенеза данного заболевания лежит персистирующее повреждающее воздействие этиологических факторов на ткань эндометрия, приводящее к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани [2,3].