

Характеристика эпидемиологических и молекулярных взаимоотношений аллергических и гельминтных болезней в эндемическом очаге описторхоза

Огородова Л.М.¹, Фёдорова О.С.¹, Фрейдин М.Б.², Васильева М.В.¹, Черевко Н.А.¹, Сазонов А.Э.¹, Петрова И.В.¹, Салтыкова И.В.¹, Брагина Е.Ю.², Куликов Е.С.¹, Деев И.А.¹

Characteristics of epidemiological and molecular relationships between allergic diseases and helminth disorders in opisthorchis endemic region

Ogorodova L.M., Fyodorova O.S., Freidin M.B., Vasil'yeva M.V., Cherevko N.A., Sazonov A.E., Petrova I.V., Saltykova I.V., Bragina Ye.Yu., Kulikov Ye.S., Deyev I.A.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Огородова Л.М., Фёдорова О.С., Фрейдин М.Б. и др.

С целью исследования молекулярных механизмов вклада *O. felinus* в фенотипическую изменчивость аллергических болезней в регионе, эндемичном по описторхозу, обследовано 104 больных описторхозом, 92 — атопической бронхиальной астмой, 52 больных с сочетанием бронхиальной астмы и описторхоза и 120 здоровых лиц. Использованы стандартные клинические, иммунологические и генетические методы. Показана ассоциация описторхозной инвазии с повышенной частотой аллергических болезней и высоким уровнем общего иммуноглобулина Е. Установлена связь описторхоза с улучшением показателей функции легких и бронхиальной гиперреактивности. Выявлено, что IL-4-зависимые механизмы супрессируются антигеном *O. felinus*, в частности, за счет гиперпродукции IL-10 и трансформирующего ростового фактора-β (TGFβ), а IL-5-зависимые механизмы иммунного ответа — поддерживаются. Установлена феноменология дифференциальной экспрессии генов цитокинов, раскрывающая молекулярные основы функционирования иммунной системы при болезнях с полярным иммунным ответом в эндемическом регионе.

Ключевые слова: атопические болезни, астма, описторхоз, эпидемиология, регуляция иммунного ответа.

To elucidate the molecular mechanisms of *O. felinus* impact into phenotypic variability of allergic diseases in the opisthorchis endemic region, we studied 104 patients with opisthorchosis, 92 patients with atopic bronchial asthma, 52 patients with a combination of both diseases, and 120 healthy persons. Standard clinical, immunological, and genetic methods were used. An association of opisthorchis invasion with the improvement of lung function signs and bronchial hyperreactivity was found. It was established, that IL-4-dependent mechanisms of atopy were suppressed by *O. felinus* antigens, in particular due to hyperproduction of IL-10 and transforming growth factor-beta. However, IL-5-dependant mechanisms were supported. A phenomenology of the cytokine gene differential expression was established, disclosing the molecular basis of the immune system function in diseases with polar immune response in the helminth endemic region.

Key words: atopic diseases, asthma, opisthorchosis, immune response regulation.

УДК 616-002.951-056.3:616.995.122.21-036.21

Введение

В последние десятилетия наблюдается значительный рост частоты аллергических заболеваний в развитых странах, в то же время

встречаемость аллергопатологии в развивающихся странах остается на прежнем уровне [4, 5, 12, 14, 17]. С позиции так называемой гигиенической гипотезы эти факты объясняются различным уровнем жизни, когда экспозиция аллергенов, особенности питания и наличие гельминтной инфекции модифицируют риск развития аллергических симптомов [4, 12, 17, 18].

Существуют данные для объяснения связи между паразитарными и аллергическими болезнями с иммунологической точки зрения [1, 7–10, 15]. Так, известно о способности гельминтов модифицировать иммунный ответ хозяина в сторону иммуносупрессии, в частности за счет гиперпродукции IL-10 и трансформирующего ретровирусного фактора- β (TGF β). Предположительно эти иммуносупрессорные механизмы, с одной стороны, защищают паразитов от иммунного ответа хозяина, с другой стороны, модулируют активность других процессов, в том числе аллергических [17].

Целью настоящей работы является исследование молекулярных механизмов вклада *O. felineus* в фенотипическую изменчивость аллергических болезней в регионе, эндемичном по описторхозу.

Материал и методы

В исследование включены 92 больных бронхиальной астмой (БА), 104 — хроническим описторхозом, 52 пациента с сочетанием бронхиальной астмы и хронического описторхоза, а также 120 практически здоровых лиц.

Включение пациентов проведено методом сплошного одномоментного исследования в процессе диспансерного осмотра приписного населения общих врачебных практик медицинского объединения «Центр семейной медицины» (г. Томск) в период с 2006 по 2008 г. Частично к участию в настоящем исследовании приглашены волонтеры из числа госпитализированных в стационары города или с амбулаторных приемов лечебно-профилактических учреждений г. Томска. Группа популяционного контроля сформирована из здоровых лиц соответствующего пола и возраста, проживающих в том же

регионе. Исследование проведено по протоколу, разработанному по требованиям доказательной медицины, с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан (указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288). Протокол утвержден на заседании локального комитета по этике Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ, г. Томск) от 30.08.2006 г. (регистрационный № 410) и согласован с департаментом здравоохранения администрации Томской области, управлением здравоохранения администрации г. Томска.

Критерии включения в исследование для больных бронхиальной астмой: возраст от 18 до 60 лет, европеоидная раса, положительные аллергопробы с одним и более аэроаллергенами, документированные сведения об обратимости обструкции при проведении пробы с β_2 -агонистом более 15%, наличие подтвержденного ранее синдрома атопии (отягощенный семейный атопический анамнез, уровень IgE сыворотки менее 100 МЕ/мл), наличие данных исследования функции внешнего дыхания по результатам спирографии и провокационного теста с метахолином. Пациенты с БА были разделены по тяжести заболевания в соответствии с требованиями документа GINA (2006) [2, 5].

Критерии включения в исследование для больных хроническим описторхозом: возраст от 18 до 60 лет, европеоидная раса, положительные результаты анализов на описторхоз (обнаружение яиц описторхисов в фекалиях и (или) дуоденальном содержимом), отсутствие антигельминтной терапии в отношении описторхоза в течение 5 лет до включения в исследование.

Критерии исключения также были разработаны и использованы в процессе формирования выборки.

Всем участникам исследования проведено исследование функции внешнего дыхания (анализ кривой поток–объем и показателей спирометрии в соответствии с требованиями ATS Standardization of Spirometry) с оценкой обратимости

бронхиальной обструкции. Использовали аппарат «MasterScope» («Erich Jaeger GmbH», Германия).

Проведено исследование бронхиальной гиперреактивности (БГР) в тесте с метахолином при исходных значениях объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), превышающих 75% от должных величин. Использовали спирограф «MasterScope» и небулайзер APSpro фирмы «Erich Jaeger GmbH». Результаты выражались как концентрация метахолина, вызывающая 20%-е падение ОФВ₁ (PC₂₀). Диагностически значимой в отношении БА считалась PC₂₀ < 8 мг/мл.

Всем участникам исследования проведено клиническое обследование, выполнены кожные аллергопробы, копроовоскопия, дуоденальное зондирование, определен уровень общего IgE в сыворотке крови (ИФА, набор реагентов А-8660 IgE-ИФА-Бест-стрип, ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Проведено исследование уровня экспрессии генов цитокинов *IL4*, *IL5*, *IL10*, *TGFB* и Toll-like рецептора 2-го типа, *TLR2* в краткосрочных культурах клеток лиц, больных описторхозом, атопической БА (как модели аллергической болезни) и сочетанием этих заболеваний.

Для получения краткосрочных культур клеток периферической крови исследуемых больных проводили реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с фитогемагглютинином (ФГА) («Difco», Германия) (0,01 мг/мл), аллергеном клеща *D. pteronissinus* («Биомед», 5000 PNU/мл) или лизатом зрелых форм *Opisthorchis felineus* (0,01 мг/мл). После инкубирования взвесь центрифугировали, удаляли надосадочную жидкость, затем из осадка готовили мазки. Результаты теста выражали количеством бластных форм лимфоцитов в процентах.

Для анализа экспрессии генов мРНК выделяли из лизатов клеточных культур после РБТЛ. Для выделения мРНК, а также получения кДНК применяли наборы «Рибозоль-А» и «Реверта-Л» («ИнтерЛабСервис», г. Москва) согласно рекомендациям производителя. Для анализа уровня экспрессии использовали технологию ПЦР в реальном времени. Уровень мРНК генов цитокинов

оценивали полуколичественно как отношение к уровню мРНК гена «домашнего хозяйства» *GAP-DH*.

Для составления базы данных использовали программу Microsoft Excel 2002. Статистические расчеты выполняли при помощи стандартных алгоритмов биометрии [6]. Вычисляли среднее арифметическое выборочной совокупности *M*, ошибку среднего арифметического *m*. Различия средних величин считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения частот различных признаков в анализируемых группах применяли точный тест Фишера. Для сравнения средних уровней количественных показателей использовали тест Краскала–Уоллиса, в том числе его специальную модификацию для парных сравнений, а также тест Уилкоксона для связанных выборок. Для анализа корреляционных зависимостей между рассматриваемыми признаками рассчитывали коэффициент Спирмена. Расчеты выполняли при помощи программ Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США) и NCSS and PASS (Jerry Hintz, 2000).

Результаты и обсуждение

В рамках настоящего проекта 549 человек прошли углубленное клинико-функциональное, паразитологическое и аллергологическое обследование, из них 368 допущены к дальнейшему исследованию в результате применения критериев включения и исключения (92 пациента с атопической БА (средний возраст $(39,4 \pm 12,4)$ года), 104 — с описторхозом ($(37,7 \pm 13,0)$ года), 52 — с сочетанием обеих болезней ($(44,4 \pm 12,8)$ года), а также 120 здоровых волонтеров ($(32,0 \pm 11,3)$ года). Во всех группах преобладали женщины (более 72%).

Вклад описторхозной инвазии в фенотип атопии

Проведенное исследование позволило оценить вклад описторхозной инвазии в фенотипическое разнообразие атопических признаков у больных БА, таких как наличие аллергических болезней внелегочной локализации, структура степени тяжести БА, показатели функции внеш-

него дыхания и бронхиальной гиперреактивности, результаты кожного аллерготестирования, уровень IgE.

По результатам кожного аллерготестирования в группе здоровых лиц сенсibilизация к тем или иным экзоаллергенам при отсутствии клинических признаков аллергических болезней наблюдалась в 45,0% случаев (табл. 1). Во всех группах обследованных с клинической патологией положительные результаты кожных аллергопроб регистрировались со значимо большей частотой, чем в группе контроля.

В группе больных описторхозом в 43,6% случаев наблюдения установлены аллергические болезни внелегочной локализации. Согласно полученным данным, эта группа больных характеризовалась относительно высокой частотой крапивницы и отека Квинке (13,1% по сравнению с 4,1% в общей популяции; $p = 0,001$).

Для уточнения информации об ассоциации описторхоза с сопутствующей аллергической патологией у больных БА проведен сравнительный анализ в группах больных БА и с сочетанной патологией. Установлена ассоциация описторхозной инвазии с пищевой аллергией и поллинозом ($p < 0,05$).

Чтобы оценить, влияет ли наличие описторхозной инвазии на уровень IgE, выполнен анализ общего IgE у лиц с атопической бронхиальной астмой с описторхозной инвазией и без таковой. Как и следовало ожидать, все группы характеризовались высокими показателями общего IgE по сравнению с контролем ($p < 0,001$), при этом минимальные показатели общего IgE регистрировались у больных описторхозом. При сравнительной оценке уровней общего IgE в группах больных БА и больных с сочетанной патологией статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 1

Результаты кожных аллергопроб в исследуемых выборках						
Группа		Результат кожного аллерготестирования				
		Положительный	Отрицательный	Ложноположительный	Ложноотрицательный	Пробы не проводились
Контроль ($n = 120$)	Абс.	54	56	7	3	0
	%	45,00	46,67	5,83	2,50	0,00
Атопическая бронхиальная астма ($n = 92$)	Абс.	86**	0	2	1	3
	%	93,48	0,00	2,17	1,09	3,26
Описторхоз ($n = 104$)	Абс.	60*	32	8	4	0
	%	57,69	30,77	7,69	3,85	0,00
	%	56,41	30,76	8,97	3,84	0,00
Сочетанная патология ($n = 52$)	Абс.	39**	0	1	2	10
	%	75,00	0,00	1,92	3,85	19,23

Примечание. Здесь и в табл. 2—6: n — количество обследованных пациентов.

* $p < 0,05$ — в сравнении с группой контроля (точный тест Фишера).

** $p < 0,001$ — в сравнении с группой контроля.

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания у больных астмой и с сочетанной патологией при отсутствии базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы

Параметр	БА		Сочетанная патология		p
	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	
PEF, %	23	91,97 $\pm$ 5,93	8	107,47 $\pm$ 3,45	0,047
FEV ₁ , %	23	92,05 $\pm$ 7,11	8	103,97 $\pm$ 3,83	0,046
FVC, %	23	107,94 $\pm$ 7,50	8	114,56 $\pm$ 3,52	0,470
FEV ₁ /FVC, %	23	77,49 $\pm$ 1,51	8	71,42 $\pm$ 2,42	0,071
FEF ₂₅ , %	23	92,26 $\pm$ 4,95	8	77,58 $\pm$ 5,78	0,078
FEF ₅₀ , %	23	74,76 $\pm$ 5,54	8	58,61 $\pm$ 6,59	0,114
FEF ₇₅ , %	23	61,55 $\pm$ 5,93	8	46,90 $\pm$ 6,15	0,162
PC ₂₀ в метахолиновом тесте, мг/мл	14	7,67 $\pm$ 1,70	5	14,40 $\pm$ 1,60	0,045

Анализ структуры БА в зависимости от степени тяжести в группе больных астмой и с сочетанной патологией показал, что доля пациентов, больных легкой астмой, в случае гельминтной инвазии значительно больше, чем при отсутствии описторхоза ($p = 0,0001$).

Изучение влияния инвазии *Opisthorchis felineus* на напряженность иммунопатологических реакций в слизистой бронхиального дерева проведено по оценке одного из фенотипических проявлений БА — бронхиальной обструкции (табл. 2).

Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания у больных atopической астмой и пациентов с сочетанной патологией, которые не получали базисной противовоспалительной терапии, продемонстрировал более высокий уровень PEF и FEV_1 у больных с описторхозной инвазией. Показатель дозы метакхолина, повлекшей снижение FEV_1 на 20% (PC_{20}) у больных астмой с описторхозом, был выше, чем у пациентов с астмой, что свидетельствует о снижении бронхиальной гиперреактивности на фоне инвазии *O. felineus*.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить ассоциацию описторхозной инвазии с фенотипическими признаками атопии и влияние описторхоза на клиническое течение бронхиальной астмы.

Оценка уровня экспрессии генов-модификаторов иммунного ответа лимфоцитами периферической крови больных atopической бронхиальной астмой, описторхозом и сочетанием обоих заболеваний

Проведен анализ уровня экспрессии генов цитокинов $Th1$ и $Th2$ профилей иммунитета (*IL4*, *IL5*, *IL10*, *TGFβ*), а также $Toll$ -like рецептора 2-го типа (*TLR2*). Результаты представлены в табл. 3—6.

Максимальный уровень экспрессии *IL4* отмечен в культурах клеток больных atopической БА (табл. 3). Обращает на себя внимание высокий исходный уровень экспрессии этого гена у больных БА ($(142,15 \pm 5,18)\%$), что статистически значимо выше, чем в культурах клеток больных описторхозом и БА в сочетании с описторхозом ($(86,34 \pm 6,65)\%$ и $(91,00 \pm 3,46)\%$ соответственно; $H = 7,243$; $p = 0,028$). Причем высокий уровень экспрессии *IL4* у больных БА по сравнению с другими группами обследованных сохраняется при любом варианте стимуляции бласттрансформации, за исключением индукции антигеном *O. felineus*. У больных БА уровень экспрессии *IL4* при стимуляции клеток антигеном *O. felineus* статистически значимо ниже по сравнению с другими вариантами индукции бласттрансформации.

Таблица 3

Уровень мРНК гена *IL4* (в % по отношению к уровню экспрессии гена *GAPDH*) в культурах лимфоцитов периферической крови больных БА, описторхозом и с сочетанием этих заболеваний, $M \pm m$

Вариант стимуляции	Группа больных			$H (p) *$
	БА	Описторхоз	БА и описторхоз	
Исходный уровень	$142,15 \pm 5,18$	$86,34 \pm 6,65$	$91,00 \pm 3,46$	$7,243 (0,028)$
Спонтанная бласттрансформация	$162,16 \pm 6,66$	$88,25 \pm 5,28$	$81,81 \pm 9,55$	$8,132 (0,016)$
Бласттрансформация на ФГА	$211,76 \pm 15,21$	$99,82 \pm 11,11$	$95,03 \pm 15,73$	$9,210 (0,009)$
Бласттрансформация на <i>D. pteronissius</i>	$189,09 \pm 12,51$	$85,35 \pm 15,46$	$83,26 \pm 17,13$	$7,892 (0,024)$
Бласттрансформация на <i>O. felineus</i>	$94,34 \pm 3,12$	$88,28 \pm 14,40$	$87,75 \pm 16,22$	$3,505 (0,049)$
$H (p) **$	$8,345 (0,018)$	$1,242 (0,658)$	$3,204 (0,361)$	

Примечание. Здесь и в табл. 4—6: *, ** — величина критерия Краскала–Уоллиса и достигнутого уровня значимости для сравнения между разными группами больных и для сравнения между разными вариантами антигенной стимуляции соответственно.

Таблица 4

Уровень мРНК гена *IL10* (в % по отношению к уровню экспрессии гена *GAPDH*) в культурах лимфоцитов периферической крови больных БА, описторхозом и с сочетанием этих заболеваний, $M \pm m$

Вариант стимуляции	Группа больных			H (p)
	БА	Описторхоз	БА и описторхоз	
Исходный уровень	29,22 ± 11,41	43,13 ± 6,12	34,75 ± 3,56	7, 434 (0,020)
Спонтанная бласттрансформация	26,99 ± 8,32	28,29 ± 10,39	31,67 ± 12,83	2,215 (0,624)
Бласттрансформация на ФГА	31,25 ± 6,45	38,32 ± 8,25	39,67 ± 12,57	1,254 (0,885)
Бласттрансформация на <i>D. pteronissipus</i>	34,21 ± 10,11	32,44 ± 8,89	31,52 ± 6,30	1,643 (0,892)
Бласттрансформация на <i>O. felineus</i>	31,28 ± 8,94	41,42 ± 14,52	38,29 ± 10,47	4,321 (0,256)
H (p)	6,142 (0,086)	6,949 (0,056)	1,044 (0,791)	

Таблица 5

Уровень мРНК гена *TGFB* (в % по отношению к уровню экспрессии гена *GAPDH*) в культурах лимфоцитов периферической крови больных БА, описторхозом и с сочетанием этих заболеваний, $M \pm m$

Вариант стимуляции	Группа больных			H (p)
	БА	Описторхоз	БА и описторхоз	
Исходный уровень	20,22 ± 3,19	43,13 ± 6,12	42,77 ± 3,12	8,239 (0,019)
Спонтанная бласттрансформация	28,89 ± 8,32	28,29 ± 10,39	33,19 ± 6,93	4,114 (0,524)
Бласттрансформация на ФГА	36,19 ± 9,28	31,32 ± 8,25	44,57 ± 10,53	3,994 (0,701)
Бласттрансформация на <i>D. pteronissipus</i>	29,18 ± 9,14	41,65 ± 5,19	43,03 ± 1,60	7,518 (0,032)
Бласттрансформация на <i>O. felineus</i>	24,18 ± 3,11	40,24 ± 7,52	41,24 ± 5,56	7,641 (0,029)
H (p)	4,255 (0,396)	6,642 (0,084)	6,412 (0,093)	

Таблица 6

Уровень мРНК гена *TLR2* (в % по отношению к уровню экспрессии гена *GAPDH*) в культурах лимфоцитов периферической крови больных БА, описторхозом и с сочетанием этих заболеваний, $M \pm m$

Вариант стимуляции	Группа больных			H (p)
	БА	Описторхоз	БА и описторхоз	
Исходный уровень	34,11 ± 2,28	86,15 ± 13,14	91,97 ± 7,91	8,534 (0,013)
Спонтанная бласттрансформация	26,52 ± 12,11	83,13 ± 10,16	82,32 ± 5,27	7,949 (0,025)
Бласттрансформация на ФГА	68,82 ± 13,58	99,14 ± 12,08	95,09 ± 5,09	6,915 (0,061)
Бласттрансформация на <i>D. pteronissipus</i>	32,54 ± 10,25	83,25 ± 9,24	89,23 ± 21,26	8,319 (0,018)
Бласттрансформация на <i>O. felineus</i>	71,18 ± 16,54	93,58 ± 11,52	96,34 ± 14,16	4,998 (0,193)
H (p)	9,324 (0,008)	5,329 (0,119)	4,584 (0,205)	

Уровень экспрессии *IL5* оставался примерно одинаковым во всех группах обследованных при любом варианте индукции бласттрансформации.

Исходный уровень экспрессии гена *IL10* различался у больных описторхозом, у больных БА и БА на фоне описторхоза (табл. 4; $H = 7,434$; $p = 0,020$; для парных сравнений $p < 0,05$ во всех случаях). Кроме того, можно отметить тенденцию к увеличению уровня экспрессии *IL10* при стимуляции бласттрансформации антигеном *O. felineus* по сравнению с таковым при спонтанной бласттрансформации у больных описторхозом ($41,42 \pm 14,52$ и $28,29 \pm 10,39$ соответственно; $p = 0,061$).

Уровень экспрессии *TGFB* минимален у больных атопической БА по сравнению с таковым у больных описторхозом и БА в сочетании с описторхозом (табл. 5). Эти отличия статистически значимы при анализе исходного уровня экспрессии, а также при бласттрансформации антигенами клеща домашней пыли и *O. felineus*, но не ФГА. У больных описторхозом, а также у больных БА в сочетании с описторхозом уровень экспрессии *TGFB* имеет тенденцию к повышению при бласттрансформации лимфоцитов, индуцированной антигенами клеща домашней пыли и *O. felineus*.

Уровень экспрессии *TLR2* также минимален у больных БА по сравнению с таковым у больных описторхозом и БА в сочетании с описторхозом

(табл. 6). У больных БА уровень экспрессии *TLR2* существенно возрастает при антигенной стимуляции *O. felineus* и ФГА по сравнению с исходным уровнем и экспрессией клетками, претерпевающими спонтанную бласттрансформацию. При этом у больных описторхозом и БА на фоне описторхоза уровень экспрессии *TLR2* практически не изменен.

Резюмируя данные по анализу уровня экспрессии генов цитокинов и *TLR2* можно отметить следующее:

1. Лимфоциты периферической крови больных БА проявляют повышенную способность к синтезу $IL-4$. Возможно, это является врожденным свойством лиц, предрасположенных к атопии, обусловленным, например, особенностями их генотипа. При инвазии *O. felineus* такая способность редуцируется, вероятно, за счет модифицирующего действия описторхов на иммунный ответ.

2. Уровень синтеза $IL-5$ сопоставим при БА и описторхозе вне зависимости от факторов стимуляции бласттрансформации, включая антигены клеща домашней пыли и описторхоза, что может свидетельствовать об относительной независимости регуляции или индукции атопических реакций и эозинофильного воспаления.

3. Тенденция к повышению уровня экспрессии *IL10* у больных БА и описторхозом при антигенной и митогенной стимуляции по сравнению со спонтанным уровнем может быть следствием активации процессов контроля иммунного ответа, поскольку $IL-10$ является супрессором иммунных реакций (главным образом опосредованных цитокинами профиля $Th1$). У больных БА по сравнению с больными описторхозом и БА на фоне описторхоза уровень экспрессии *IL10* ниже. По-видимому, *O. felineus* является достаточно сильным активатором экспрессии этого гена.

4. Статистически значимые различия в уровне экспрессии гена *TGFB* у больных БА по сравнению с больными описторхозом и БА на фоне описторхоза, а также независимость уровня экспрессии гена *TGFB* от антигенной стимуляции у больных БА и тенденция к таковой у больных описторхозом и БА на фоне

описторхоза свидетельствуют, что описторхоз является сильным активатором супрессии иммунного ответа.

5. Описторхоз является сильным стимулятором экспрессии гена *TLR2*. Уровень экспрессии значительно возрастает у больных БА при бласттрансформации их клеток под действием антигена *O. felineus*. Вероятно, именно Toll-like рецептор 2-го типа является сигнальным рецептором *O. felineus*.

Заключение

Получены доказательства вклада описторхозной инвазии в изменчивость клинического фенотипа аллергических болезней и признаков атопии у индивидов, проживающих в эндемическом очаге.

Установлена феноменология дифференциальной экспрессии генов, раскрывающая молекулярные основы функционирования иммунной системы при болезнях с полярным иммунным ответом в эндемическом очаге. На культурах мононуклеаров периферической крови показано, что $IL-4$ -зависимые механизмы супрессируются антигенами, в частности, за счет гиперпродукции $IL-10$ и $TGF\beta$. Одновременно $IL-5$ -зависимые механизмы иммунного ответа с участием *O. felineus* поддерживаются.

Исследование выполнено при поддержке федеральной целевой научно-технической программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 гг.», Государственный контракт от 1 августа 2007 г. № 02.512.11.2162, а также в рамках международных проектов 6-й рамочной программы Евросоюза Europrevall, Gabriel и INTAS.

Литература

1. Бронштейн А.М., Лучшев В.И. Трематодозы печени: описторхоз, клонорхоз // Рус. мед. журн. 1998. Т. 6. № 3. С. 12–15.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2002. 160 с.
3. Евдокимова Т.А., Огородова Л.М. Влияние хронической описторхозной инвазии на клиническое

- течение и иммунный ответ при atopической бронхиальной астме у детей // Педиатрия. 2005. № 6. С. 12—14.
4. **Ильина Н.И.** Эпидемия аллергии — в чем причины? // Рос. аллерголог. журн. 2004. № 1. С. 10—12.
5. **Клинические рекомендации.** Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2002. 272 с.
6. **Лакин Г.Ф.** Биометрия. М.: Наука, 1990. 300 с.
7. **Огородова Л.М., Фрейдin М.Б., Сазонов А.Э. и др.** Изучение распространенности аллергической патологии и описторхозной инвазии и их взаимосвязи у населения Томской области // Бюл. сиб. медицины. 2006. Т. 5. № 4. С. 48—52.
8. **Описторхоз.** Теория и практика / Под ред. В.П. Сергиева, С.А. Безра. М., 1989.
9. **Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.** Иммунология. М.: Мир, 2000. 592 с.
10. **Токмалаев А.К.** Гельминтозы человека // Рус. мед. журн. 2001. Т. 9. № 16. С. 16—18.
11. **Control** of foodborne trematode infections. WHO Techn Rep Ser. 1995. № 849.
12. **Cookson W.O.C.M., Moffatt M.F.** Asthma: an epidemic in the absence of infection? // Science. 1997. V. 275. P. 41—42.
13. **Cookson W.O.C.M., Moffatt M.F.** Genetics of asthma and allergic disease // Hum. Mol. Genet. 2000. V. 9. P. 2359—2364.
14. **Mao X.Q., Sun D.J., Miyoshi A. et al.** The link between helminthic infection and atopy // Parasitol. Today. 2000. V. 16. P. 186—188.
15. **Ogorodova L.M., Freidin M.B., Sazonov A.E. et al.** A pilot screening of prevalence of atopic states and opisthorchosis and their relationship in people of Tomsk Oblast // Parasitol. Res. 2007. V. 101 (4). P. 1165—1168.
16. **Park G.M.** Genetic comparison of liver flukes, *Clonorchis sinensis* and *Opisthorchis viverrini*, based on rDNA and mtDNA gene sequences // Parasitol. Res. 2006. V. 11. P. 106—111.
17. **Pallasaho P. et al.** Degree and clinical relevance of sensitization to common allergens among adults: a population study in Helsinki, Finland. // Clin. Exp. Allergy. 2006. V. 36. Sup. 4. P. 503—509.
18. **Yazdanbakhsh M., Matrikardi P.** Parasites and the hygiene hypothesis: regulating the immune system? // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2004. V. 26. P. 15—24.

Поступила в редакцию 15.10.2008 г.

Сведения об авторах

- Л.М. Огородова** — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).
- О.С. Фёдорова** — канд. мед. наук, докторант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).
- М.Б. Фрейдin** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (г. Томск).
- М.В. Васильева** — канд. мед. наук, научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ (г. Томск).
- Н.А. Черевко** — канд. мед. наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии СибГМУ (г. Томск).
- А.Э. Сазонов** — д-р мед. наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ (г. Томск).
- И.В. Петрова** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ (г. Томск).
- И.В. Салтыкова** — аспирант кафедры медицинской генетики СибГМУ (г. Томск).
- Е.Ю. Брагина** — канд. мед. наук, научный сотрудник НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (г. Томск).
- Е.С. Куликов** — аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).
- И.А. Деев** — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Васильева Мария Владимировна, тел. 8-913-806-62-16.