

**Конфликт интересов** не заявляется. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ 12-04-01733-а.

### References (Литература)

- Vignard J, Mirey G, Salles B. Ionizing-radiation induced DNA double-strand breaks: a direct and indirect lighting up. *Radiother Oncol* 2013; 108 (3): 362–369.
- Rodriguez-Rocha H, Garcia-Garcia A, Panayiotidis M, Franco R. DNA damage and autophagy. *Mutat Res* 2011; 711 (1-2): 158–166.
- Osipov AN, Buleeva G, Arkhangelskaya E, Klovov D. In vivo  $\gamma$ -irradiation low dose threshold for suppression of DNA double strand breaks below the spontaneous level in mouse blood and spleen cells. *Mutat Res* 2013; 756 (1-2): 141–145.
- Ozerov IV, Bushmanov AY, Anchishkina NA, et al. Induction and reparation of double-strand DNA breaks in V79 cells continuously exposed to low dose-rate  $\gamma$ -radiation. *Saratov J Med Sci Res* 2013; 9 (4): 787–791. Russian (Озеров И.В., Бушманов А.Ю., Анчишкина Н.А. и др. Индукция и репарация двунитевых разрывов ДНК в клетках линии V79 при длительном воздействии низкоинтенсивного  $\gamma$ -излучения. Саратовский научно-медицинский журнал 2013; 9 (4): 787–791).
- Kotenko KV, Bushmanov AY, Ozerov IV, et al. Changes in the number of double-strand DNA breaks in Chinese hamster V79 cells exposed to  $\gamma$ -radiation with different dose rates. *Int J Mol Sci* 2013; 14 (7): 13719–13726.
- Kakarougkas A, Jeggo PA. DNA DSB repair pathway choice: an orchestrated handover mechanism. *Br J Radiol* 2014; 87 (1035): 20130685.
- Lim YC, Roberts TL, Day BW, et al. Increased sensitivity to ionizing radiation by targeting the homologous recombination pathway in glioma initiating cells. *Mol Oncol* 2014; 8 (8): 1603–1615.
- Bitomsky N, Hofmann TG. Apoptosis and autophagy: Regulation of apoptosis by DNA damage signalling — roles of p53, p73 and HIPK2. *FEBS J* 2009; 276 (21): 6074–6083.
- Alessio N, Del Gaudio S, Capasso S, et al. Low dose radiation induced senescence of human mesenchymal stromal cells and impaired the autophagy process. *Oncotarget* 2014 Dec 11. [Epub ahead of print].
- Kuwahara Y, Oikawa T, Ochiai Y, et al. Enhancement of autophagy is a potential modality for tumors refractory to radiotherapy. *Cell Death Dis* 2011; 2: 177.

УДК 575.857

Оригинальная статья

## ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ БОЛЕЗНИ КРОНА У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА

**Д. С. Ставцев** — ГБУЗ «Станция переливания крови Департамента здравоохранения города Москвы», врач КЛД лаборатории HLA-типирования; **Т. А. Астрелина** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заведующая специализированной лабораторией цитологии, генетики и иммунологии, доктор медицинских наук, доцент; **Л. Л. Лебедева** — ГБУЗ «Станция переливания крови Департамента здравоохранения города Москвы», заведующая лабораторией HLA-типирования, кандидат биологических наук; **Т. В. Пухликова** — ГБУЗ «Станция переливания крови Департамента здравоохранения города Москвы», биолог лаборатории HLA-типирования, кандидат биологических наук; **А. А. Чумак** — ГБУЗ «Станция переливания крови Департамента здравоохранения города Москвы», врач КЛД лаборатории HLA-типирования, кандидат медицинских наук; **О. В. Князев** — ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр», заведующий лабораторией биотерапии отдела патологии кишечника, доктор медицинских наук; **И. И. Еремин** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заведующий центром, кандидат медицинских наук; **И. Р. Гильмутдинова** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, врач-трансфузиолог специализированной лаборатории цитологии, генетики и иммунологии; **К. В. Котенко** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, генеральный директор, доктор медицинских наук, профессор.

## IMMUNOGENETIC MARKERS OF CROHN'S DISEASE IN ADULT POPULATION OF THE MOSCOW REGION

**D. S. Stavtsev** — Blood transfusion station of the Department of Health of the City of Moscow, HLA-typing laboratory, physician; **T. A. Astrelina** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Head of Specialized cytology laboratory, genetics and immunology, Doctor of Medical Sciences; **M. M. Azova** — Peoples' Friendship University of Russia, Head of department of Biology and General Genetics, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor; **L. L. Lebedeva** — Blood transfusion station of the Department of Health of the City of Moscow, Head of HLA-typing laboratory, Candidate of Medical Sciences; **T. V. Pukhlikova** — Blood transfusion station of the Department of Health of the City of Moscow, HLA-typing laboratory, biologist, Candidate of Medical Sciences; **A. A. Chumak** — Blood transfusion station of the Department of Health of the City of Moscow, HLA-typing laboratory, physician, Candidate of Medical Sciences; **O. V. Knyazev** — Moscow Clinical Research Center, Head of Biotherapy Laboratory of the Department of Intensive Pathology, Doctor of Medical Sciences; **I. I. Eremin** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Head of department, Candidate of Medical Sciences; **I. R. Gilmudinova** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, transfusionist, specialized cytology laboratory, genetics and immunology; **K. V. Kotenko** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Director General, Doctor of Medical Sciences, Professor.

Дата поступления — 11.11.2014 г.

Дата принятия в печать — 10.12.2014 г.

**Ставцев Д. С., Астрелина Т. А., Азова М. М., Лебедева Л. Л., Пухликова Т. В., Чумак А. А., Князев О. В., Еремин И. И., Гильмутдинова И. Р., Котенко К. В.** Иммуногенетические маркеры болезни Крона у взрослого населения Московского региона. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014; 10 (4): 743–749.

**Цель:** изучить иммуногенетические маркеры предрасположенности и протекции к развитию болезни Крона (БК) у взрослого населения Московского региона. **Материал и методы.** В исследование включены 53 образца периферической крови больных БК Московского региона. Контрольную группу составили 1700 образцов пуловинной крови новорожденных условно здоровых детей. Изучение вариантов групп аллелей HLA проводили методом генотипирования с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использовались коммерческие наборы по методу SSO (Sequence Specific Oligonucleotides) с применением специфических олигонуклеотидных зондов и по методу SSP (Sequence Specific Primer) с применением специфических праймеров (Ivirogen). Ре-

**зультаты.** Обнаружены положительная и отрицательная ассоциации групп аллелей HLA с клинической формой, течением заболевания БК и ответом на терапию глюкокортикоидами, в частности выявлено, что с развитием БК у женщин и с восприимчивостью к гормональной терапии при данном заболевании ассоциирована группа аллелей C\*12. К характерным маркерам стриктурирующего типа БК относятся В\*38 и А\*11. Маркерами нестриктурирующего, непенетрирующего типа являются группы аллелей В\*56 и С\*14, причем С\*14 также ассоциирована с риском развития БК у мужчин. Характерными маркерами протекции к развитию БК с хроническим рецидивирующим течением и тяжелым течением являются DQB1\*02 и DQB1\*03 соответственно. **Заключение.** Полученные результаты указывают на необходимость проведения исследований полиморфизма генов HLA-системы не только в отношении заболевания в целом, но и в отдельных клинических группах больных.

**Ключевые слова:** антигены HLA, болезнь Крона, иммуногенетические маркеры.

**Stavtsev DS, Astrelina TA, Azova MM, Lebedeva LL, Pukhlikova TV, Chumak AA, Knyazev OV, Eremin II, Gilmutdinova IR, Kotenko KV.** Immunogenetic markers of Crohn's disease in adults population of the Moscow region. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10 (4): 743–749.

**Aim:** to study immunogenetic markers of predisposition to the development and protection for Crohn's disease in adults population of the Moscow region. **Material and methods.** The study included 53 samples of peripheral blood of patients with Crohn's disease in the Moscow region. The control group was represented by 1,700 samples of umbilical cord blood is healthy newborns. Revealing HLA antigens at low level performed by SSO method on DynalRELI 48 processor. The results received with ambiguous interpretation was using PCR-SSP method (Ivitrogen). **Results.** Were found the positive and negative associations of groups of HLA alleles with clinical form, the course of Crohn's disease and response to steroid treatment, in particular revealed that, predisposition to the development for Crohn's disease in women and with sensitivity to steroid treatment in this disease associated allele group C\*12, to the characteristic restricting markers such as Crohn's disease include the B 38 and A\*11 markers nonrestricting, nonpenetrating noninflammatory type groups are alleles B\*56 and C\*14 and C\*14 is also associated with the risk of Crohn's disease in men, characteristic markers of protection to the development of the disease crown with chronic relapsing and severe clinical course are DQB1\*02 and DQB1\*03, respectively. **Conclusion.** These results demonstrate the need for studies of gene polymorphism HLA-system, not only in relation to the disease in general, but in selected patients with clinical groups.

**Key words:** HLA-antigens, Crohn's disease, immunogenetic markers.

**Введение.** Болезнь Крона (БК) относятся к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК), при которых наблюдаются комплексные расстройства организма. Заболеваемость БК составляет 3,5–62 случая на 100000 взрослого населения в год [1–4]. Наиболее высокая частота встречаемости БК отмечается в экономически развитых странах, особенно в США, Скандинавских странах, Израиле, Великобритании, Европе, Австралии и России; низкая — в странах Азии, Японии и Южной Америки [3–4]. В России показатели распространенности БК крайне мало изучены и составляют от 5 до 20 на 100 тыс. населения [5–8].

Важная роль в иммунном ответе, а также в возникновении БК принадлежит главному комплексу гистосовместимости МНС, а развитие заболевания связано с изменениями на уровне генов. Проведено значительное количество исследований, связывающих БК с определенными генами HLA-системы. Так, исследователями разных стран: США [9], Канады [10], Испании [11], Финляндии [12] — подтверждена связь аллеля HLA-DRB1\*0103 с развитием БК, а также с характером течения заболеваний и их осложнений.

Существуют данные о том, что при возникновении БК в разных странах важную роль играет наличие конкретных групп аллелей. Взаимосвязь развития болезни Крона установлена в Израиле с DR15 [13], в Германии с HLA DRB1\*0701 [14], в Китае с HLA Cw\*12 [15], в Японии с HLA-DRB1\*0405 и 0410 [16]. Развитие БК связали с клинической формой заболевания, в частности в Италии DRB1\*0304, DRB1\*0305, DRB1\*0307, DRB1\*0309 с тотальным поражением толстой кишки [17], в Испании HLA-DRB1\*07 с терминальным илеитом при БК и HLA-DRB1\*0103 — с колитом [18]. Было показано, что определенные HLA-гаплотипы дают более выраженную ассоциацию с БК. Так, в Японии наличие гаплотипа Cw\*1202-B\*5201-DRB1\*1502 снижает риск возникновения БК [16].

В России эти исследования менее освещены и проводились с использованием серологических методов типирования. Так, развитие БК было ассоциировано с В14, DR3 и DR5 [1, 19].

**Цель:** изучение иммуногенетических маркеров предрасположенности и протекции к развитию БК у взрослого населения Московского региона.

**Материал и методы.** В исследование включены 53 образца периферической крови больных БК Московского региона в возрасте от 20 до 73 лет и от 19 лет до 70 лет (21 женщина и 32 мужчины, средний возраст составил 38,1±12,9 года) за период с 2010 по 2013 г. Диагноз БК выставлен согласно международным стандартам, разработанным Европейским доказательным консенсусом по диагностике и лечению БК [20–21]. Контрольную группу составили 1700 образцов пуповинной крови новорожденных условно здоровых детей Московского региона, типированных по системе HLA и внесенных в реестр неродственных доноров в г. Москве за период с 2004 по 2009 г. Пациенты БК и доноры контрольных групп являлись этническими славянами.

Пациенты с БК согласно Монреальской классификации [22] были разделены в зависимости от следующих факторов:

— локализации поражения кишечника — на 3 группы: с терминальным илеитом 12 пациентов (7 мужчин и 5 женщин), средний возраст 42,4±14,5 года; с колитом 16 пациентов (9 мужчин и 7 женщин), средний возраст 37,8±9,4; с илеоколитом 25 человек (16 мужчин и 9 женщин), средний возраст 36,2±13,5 года;

— характера течения заболевания — на 3 группы: с острым течением 2 пациента (мужчины в возрасте 26 и 48 лет), на момент исследования заболевание впервые выявлено и время от дебюта его составляло менее 6 месяцев; с хроническим непрерывным течением 21 пациент (8 женщин и 13 мужчин), средний возраст 35,8±11,7 года, у которых периоды ремиссии отсутствовали более чем 6 месяцев; с хроническим рецидивирующим течением — 30 пациентов (17 мужчин и 13 женщин), средний возраст 39,8±13,5 года, у которых длительность ремиссии была более 6 месяцев;

**Ответственный автор** — Астрелина Татьяна Алексеевна  
Тел (моб). +79165325677  
E-mail: t\_astrelina@mail.ru

— тяжести течения заболевания — на 3 группы: с легким течением 3 пациента (2 мужчины в возрасте 27 и 62 лет и 1 женщина в возрасте 64 лет); со среднетяжелым течением 28 пациентов (16 мужчин и 12 женщин), средний возраст 39,2±12,2 года; с тяжелым течением 22 пациента (14 мужчины и 8 женщины), средний возраст 34,8±11,7 года;

— фенотипического варианта — на 3 группы: с нестриктурирующим, непенетрирующим типом 24 пациента (17 мужчин и 7 женщин), средний возраст 37,8±13,5 года; со стриктурирующим типом 24 пациента (14 мужчин и 10 женщин), средний возраст 39,1±12,1 года; с пенетрирующим типом 5 пациентов (1 мужчина и 4 женщины), средний возраст 34,4±12,8 года;

— ответа на терапию глюкокортикоидами — на 2 группы: с гормональной рефрактерностью к терапии 21 больной (14 мужчин и 7 женщин), средний возраст составил 32,6±9,8 года, в которую были объединены 14 пациентов с гормональной зависимостью, 7 пациентов с гормональной резистентностью, у 5 из которых гормональная резистентность развилась на фоне гормональной зависимости; с гормональной восприимчивостью к терапии 32 пациента (18 мужчин и 14 женщин), средний возраст 41,7±12,9 года;

— возраста установления диагноза — на 2 группы: младше 35 лет — 37 пациентов (23 мужчины и 14 женщин) в возрасте от 19 до 60 лет, средний возраст составил 30,7±7,3 года, диагноз БК установлен в возрасте от 9 до 34 лет, средний возраст составил 23,5±4,5 года; старше 35 лет — 16 больных (9 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 44 до 70 лет, средний возраст составил 55,1±6,1 года, диагноз БК установлен в

возрасте от 37 до 61 года, средний возраст составил 49,8±6,4 года.

Исследование вариантов групп аллелей HLA проводили методом генотипирования с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследование проводилось с использованием коммерческих наборов по методу SSO (Sequence Specific Oligonucleotides) с применением специфических олигонуклеотидных зондов и по методу SSP (Sequence Specific Primer) с применением специфических праймеров.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программного обеспечения Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health или «Open Epi», версия 3.01 от 2013/04/06. Рассчитывались показатели: встречаемость в долях  $f$ ; уровень достоверности ( $p$ ); отношение шансов (ОШ).

**Результаты.**

У больных БК и в контрольной группе выявлены группы аллелей HLA I класса (A\*, B\*, C\*) и II класса (DRB1\* и DQB1\*): A\*01, A\*02, A\*03, A\*11, A\*23, A\*24, A\*25, A\*26, A\*29, A\*30, A\*31, A\*32, A\*33, A\*66, A\*68, B\*07, B\*08, B\*13, B\*14, B\*15, B\*18, B\*27, B\*35, B\*37, B\*38, B\*39, B\*40, B\*41, B\*44, B\*46, B\*47, B\*48, B\*49, B\*50, B\*51, B\*52, B\*53, B\*54, B\*55, B\*56, B\*57, B\*58, B\*73, B\*78, C\*01, C\*02, C\*03, C\*04, C\*05, C\*06, C\*07, C\*08, C\*12, C\*14, C\*15, C\*16, C\*17, C\*18, DRB1\*01, DRB1\*03, DRB1\*04, DRB1\*07, DRB1\*08, DRB1\*09, DRB1\*10, DRB1\*11, DRB1\*12, DRB1\*13, DRB1\*14, DRB1\*15, DRB1\*16, DQB1\*02, DQB1\*03, DQB1\*04, DQB1\*05, DQB1\*06.

Группа аллелей C\*12 встречалась достоверно чаще у пациентов с БК, чем в контрольной группе, увеличивая вероятность развития заболевания в 2,2 раза (ДИ 1,301–3,946) (рис. 1).

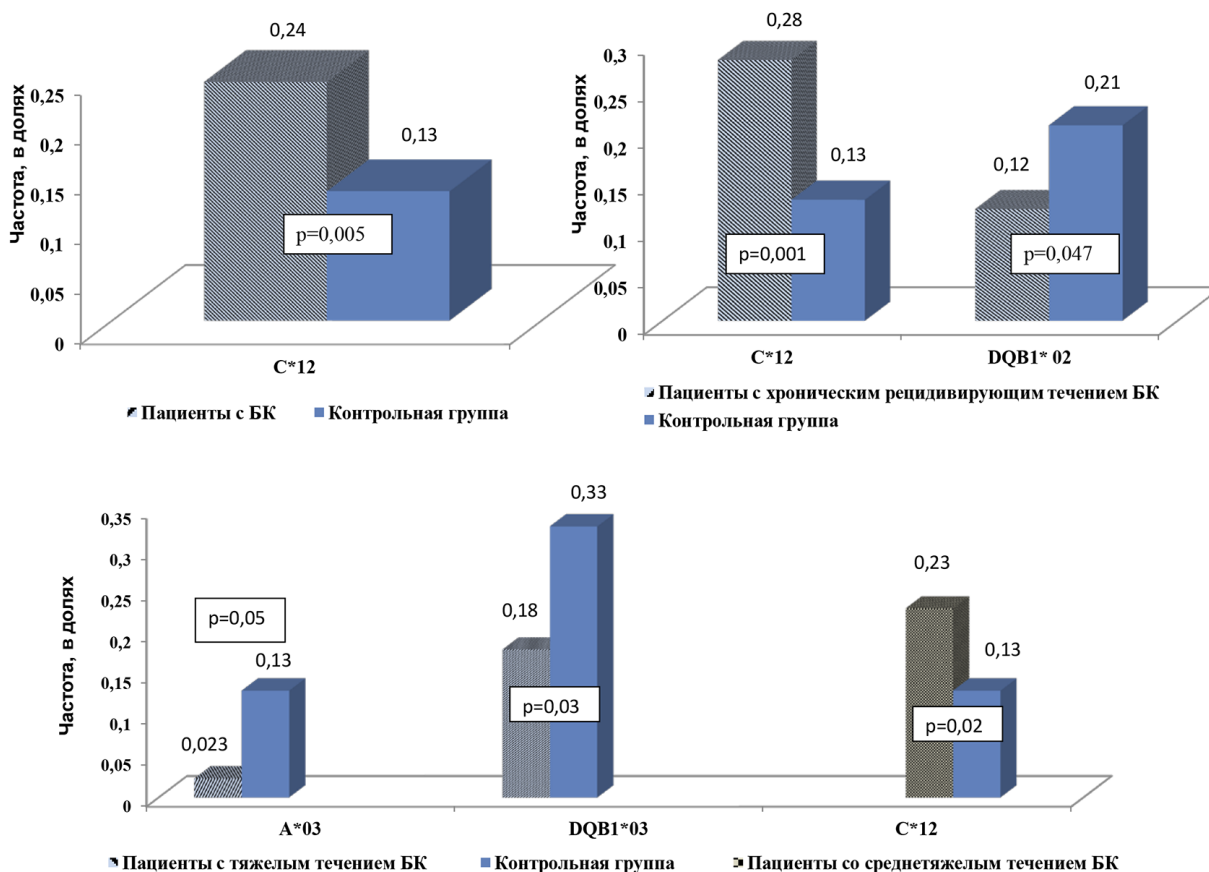


Рис. 1. Частота групп аллелей HLA в группе пациентов с БК в зависимости от течения заболевания и в контрольной группе



При сравнении встречаемости групп аллелей HLA у пациентов с илеоколитом при БК и в контрольной группе статистически значимых отличий выявлено не было. Группы пациентов с колитом (n=16) и терминальным илеитом (n=12) не оценивались по причине их малочисленности.

Достоверных отличий от контрольной группы в подгруппе больных с хроническим непрерывным течением БК не обнаружено. Группу пациентов с острым течением БК не оценивали в связи с ее малочисленностью (n=2). У пациентов с хроническим рецидивирующим течением заболевания значимо чаще, чем в контроле, встречается группа C\*12, в то время как DQB1\*02 — достоверно реже (см. рис. 1).

Подгруппа пациентов с легким течением БК не оценивалась из-за малочисленности. Для тяжелого течения БК характерна достоверно более низкая частота DQB1\*03 (ОШ=0,35 ДИ 0,14–0,86), отмечалась низкая встречаемость A\*03, однако достоверный интервал (ДИ 0,019–1,06) отношения шансов (ОШ=0,15) проходит через 1, что не позволяет использовать данный показатель (см. рис. 1).

Подгруппа пациентов с пенетрирующим типом БК не оценивалась ввиду ее малочисленности (n=5). Выявлено, что у пациентов со стриктурирующим типом БК достоверно чаще встречались группы аллелей A\*11, В\*38 и C\*12, увеличивая шансы возникно-

вения данного типа БК в 2,5 (при C\*12), 3,0 и 3,5 (при A\*11 и В\*38 соответственно) раза (рис. 2 и табл. 1).

При сравнении показателей в группе пациентов с гормональной рефрактерностью к терапии при БК и контрольной группе статистически значимых отличий не выявлено. В группе пациентов с гормональной восприимчивостью достоверно чаще встречался C\*12 (ОШ=0,96 ДИ 1,464–5,963), который, соответственно, ассоциирован с предрасположенностью к данной форме заболевания (см. рис. 2).

При сравнении показателей встречаемости групп аллелей HLA у больных БК мужчин и женщин с контрольной группой обнаружено, что C\*14 встречался достоверно чаще у больных мужчин (см. рис. 2).

При изучении характера распределения групп аллелей HLA в подгруппе пациентов с возрастом установления диагноза БК младше 35 лет статистически значимых отличий от контроля обнаружено не было. Группа пациентов с возрастом установления диагноза БК старше 35 лет не изучалась по причине ее малочисленности. Обобщенные данные по HLA-маркерам предрасположенности и протекции к БК в исследованных группах приведены в табл. 2.

**Обсуждение.** Обобщая полученные данные, можно говорить о существовании групп аллелей HLA, ассоциированных с БК, с определенными формами и тяжестью течения заболевания, ответом на гормональную терапию, полом и возрастом пациентов.

Таблица 1

HLA-маркеры предрасположенности к стриктурирующему (n=24), нестриктурирующему, непенетрирующему типам БК (n=24)

Группа аллелей HLA	p	ОШ	ДИ
Группа пациентов со стриктурирующим типом БК (n=24)			
A*11	0,04	3,05	1,25–7,459
B*38	0,03	3,52	1,38–9,01
C*12	0,04	2,5	1,11–5,63
Группа пациентов с нестриктурирующим, непенетрирующим типом БК (n=24)			
B*56	0,04	5,99	1,712–20,92
C*12	0,012	2,96	1,317–6,63
C*14	0,017	5,85	1,93–17,74

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — достоверный интервал.

Таблица 2

HLA-маркеры предрасположенности и протекции к БК в исследованных группах

Группа аллелей HLA	ОШ								
	Общая группа с БК, n= 53	Рецидивирующее течение БК, n= 30	Тяжелое течение БК, n= 22	Средне-тяжелое течение БК, n= 28	Стриктурирующий тип БК, n= 24	Нестриктурирующий, непенетрирующий тип БК, n= 24	Восприимчивые к гормональной терапии при БК, n= 32	Мужчины, n= 32	Женщины, n= 21
A*11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B*38	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B*56	-	-	-	-	-	5,985	-	-	-
C*12	2,265	2,955	-	-	2,5	2,955	2,955	-	2,686
C*14	-	-	-	-	-	5,854	-	-	-
DQB1*02	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DQB1*03	-	-	0,3474	-	-	-	-	-	-

Примечание: ОШ — отношение шансов.

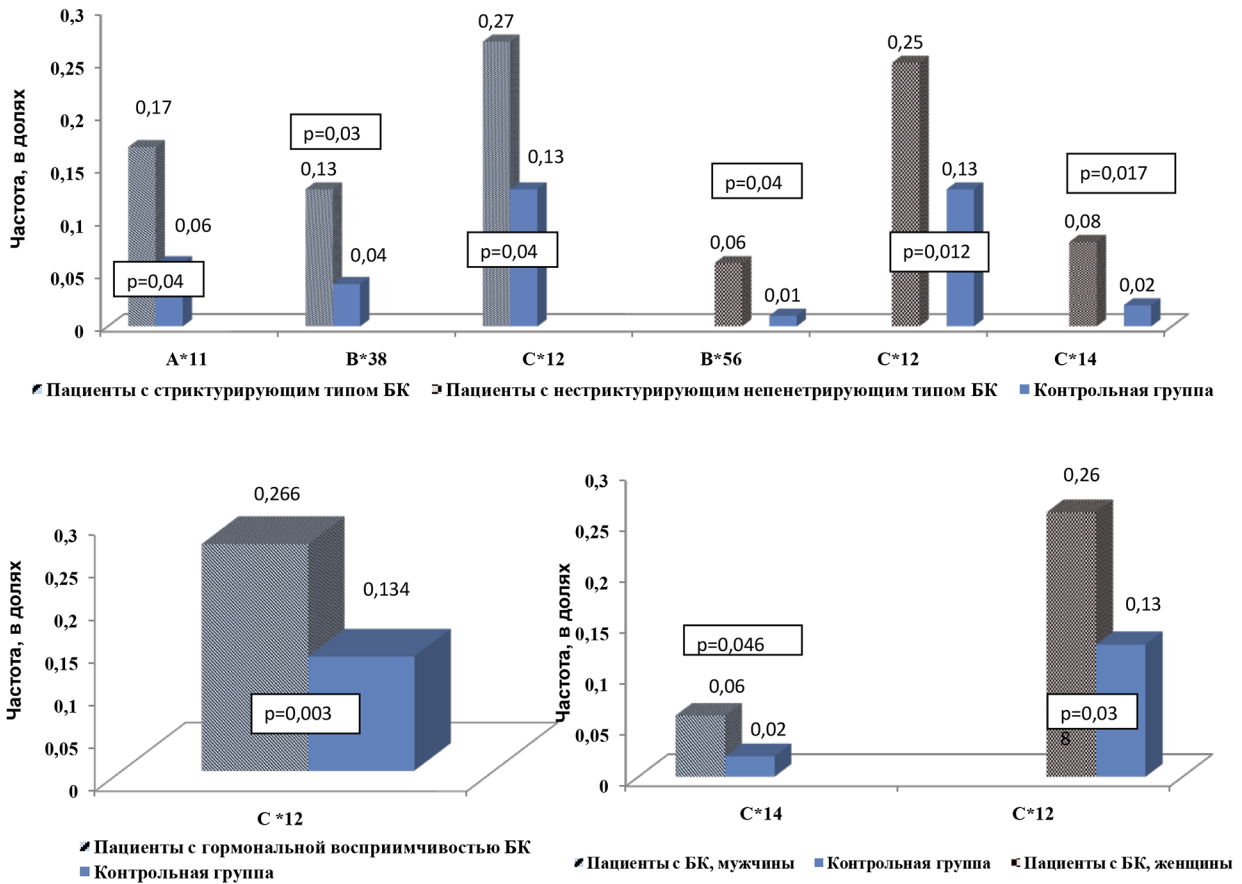


Рис. 2. Частота групп аллелей HLA в группе пациентов с БК в зависимости от типа заболевания, восприимчивости к гормональной терапии, пола и в контрольной группе

С предрасположенностью к заболеванию БК ассоциирована группа аллелей С\*12. С\*12 (ОШ=2,96 ДИ 1,43–6,098) можно также рассматривать в качестве маркера предрасположенности к хроническому рецидивирующему течению БК, а DQB1\*02 (ОШ=0,38 ДИ 0,16–0,94) — маркер протекции к данной форме заболевания.

У пациентов со среднетяжелым течением БК значимо чаще встречалась группа аллелей С\*12 (ОШ=2,56 ДИ 1,21–5,43), а следовательно, наличие в генотипе указанной группы аллелей может служить маркером предрасположенности к соответствующей форме течения заболевания.

При нестриктурирующем, непенетрирующем типе БК частота групп аллелей В\*56, С\*12 и С\*14 статистически значимо выше, в частности при наличии в генотипе В\*56 и С\*14 риск возникновения именно данного фенотипического варианта заболевания составляет 5,9 и 5,8 раза соответственно.

При этом шанс заболеть БК для мужчин при наличии С\*14 (ОШ=4,18 ДИ 1,42–12,35) составляет 4,1 раза. При изучении характера распределения групп аллелей HLA у женщин с БК выявлена значимо более высокая частота С\*12 (ОШ=2,69 ДИ 1,42–12,35). Следовательно, группа аллелей С\*12 является маркером предрасположенности к БК у женщин.

Относительно ассоциации групп аллелей HLA с тяжестью и характером течения заболеваний выявлены следующие закономерности. Группа аллелей DQB1\*03 при БК достоверно реже выявляется у пациентов с тяжелым течением заболевания и является характерным маркером протекции к данной форме БК.

Как видно из представленных данных, иммуногенетическим маркером предрасположенности к развитию БК является С\*12, и в том числе к среднетяжелому течению, стриктурирующему, нестриктурирующему, непенетрирующему типам заболевания, восприимчивости к гормональной терапии. Данная группа аллелей также увеличивает риск развития БК у женщин Московского региона. Иммуногенетическими маркерами предрасположенности к развитию БК стриктурирующего типа являются В\*38 и А\*11, которые характерны как маркеры данной формы заболевания нестриктурирующего, непенетрирующего типа — В\*56 и С\*14. С\*14 выступает маркером предрасположенности к БК у мужчин Московского региона. Маркером протекции к развитию хронического рецидивирующего течения БК является DQB1\*02, характерным маркером протекции к тяжелому течению заболевания является DQB1\*02, характерным маркером протекции к тяжелому течению заболевания является группа аллелей DQB1\*03.

Несмотря на многочисленные исследования, механизм участия HLA-системы в возникновении БК окончательно не выяснен. Наиболее распространена теория о нарушении иммунологической толерантности к собственным антигенам через aberrantную презентацию Т-лимфоцитам в составе молекул HLA собственным пептидов или чужеродных пептидов, на которые не должен развиваться иммунный ответ [23, 24, 25]. От уникального набора HLA-антигенов может зависеть характер иммунного ответа, а также вероятность развития аутоиммунной агрессии [24, 25].

Как известно, частотное распределение аллельных вариантов HLA генов неоднородно в разных по-

пуляциях мира [26, 27, 28]. Среди населения России также имеются свои особенности, причем у представителей разных этнических групп, проживающих в разных регионах России, имеются различия в частотах аллелей HLA [29,30]. Вероятно, именно данный факт обуславливает ассоциацию БК с разными группами и аллелями HLA, обнаруженную исследователями из различных стран.

Так, в исследованиях, проведенных в Европе и Северной Америке, с развитием БК установлены положительные ассоциации с наличием в генотипе определенных HLA-генов II класса. В частности, в различных странах указанных регионов наиболее часто ассоциируются с наличием HLA-DRB1\*0103, что воспроизводится в многочисленных исследованиях [9–12], а также ассоциирована у европейцев с DRB1\*07 [14, 18].

В России работ, посвященных изучению распределения HLA-генов у больных БК, крайне мало, и, как отмечалось ранее, большинство из них выполнено с применением серологических методов типирования. БК в Московском регионе, по данным одного из исследований, положительно ассоциирована с В14 и А3, отрицательно — с А19 [19]. По данным другого исследования, положительная ассоциация найдена для А3, отрицательная — для DR1 [1]. В18 и DRB1\*01 также представлены как маркеры БК авторами [31].

Как видно, данные по Московскому региону значительно отличаются и противоречивы, а учитывая различную номенклатуру HLA-системы при серологическом и генетическом типировании, обобщение результатов нашего исследования и литературных данных затруднительно.

**Заключение.** Таким образом, в проведенном исследовании выявлено, что определенные группы аллелей HLA тесно ассоциированы с патогенезом БК у взрослого славянского населения Московского региона. Выявлены иммуногенетические факторы предрасположенности и протекции к возникновению заболевания в целом, а также в зависимости от пола и возраста. Обнаружена положительная и отрицательная ассоциации групп аллелей HLA с клинической формой, течением заболевания БК и ответом на терапию глюкокортикоидами. В частности, выявлено, что с развитием БК у женщин и с восприимчивостью к гормональной терапии при данном заболевании ассоциирована группа аллелей С\*12; к характерным маркерам стриктурирующего типа БК относятся В\*38 и А\*11; маркерами нестриктурирующего, непенетрирующего типа являются группы аллелей В\*56 и С\*14, причем С\*14 также ассоциирована с риском развития БК у мужчин; характерными маркерами протекции к развитию БК с хроническим рецидивирующим течением и тяжелым течением являются DQB1\*02 и DQB1\*03 соответственно. Полученные результаты указывают на необходимость проведения исследований полиморфизма генов HLA-системы не только в отношении заболевания в целом, но и в отдельных клинических группах больных.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. Belousova EA Resistant forms of inflammatory bowel disease. DSc: abstract. Moscow, 1998; 38 p. Russian (Белусова Е.А. Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998; 38 с.).
2. Satsangi J, Morecroft NB, Shah, et al. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17 (1): 3–18.

3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142 (1): 46–54.

4. Ponder AA, Long MD. Clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Epidemiology* 2013; 5: 237–247.

5. Nikulina IV. Clinical and epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in the Moscow region: PhD abstract. Moscow, 1997; 24 p. Russian (Никulina И.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Московской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997; 24 с.)

6. Belousova EA. Ulcerative colitis and Crohn's disease. Tver: LLC «Publisher» triad», 2002; 128 p. Russian (Белусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002; 128 с.)

7. Nikolaev NN, Chechetkina ID, Nikolaev LV. Epidemiology of ulcerative colitis and Crohn's disease in the Krasnoyarsk Territory. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2004; 5 (XIV, 23): 1. Russian (Николаева Н.Н., Четчинкина И.Д., Николаев Л.В. Эпидемиология язвенного колита и болезни Крона в Красноярском крае. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2004; 5 (XIV, 23): 1.)

8. Tkachev AV, Devlikamova TA, Rosenberg TG. Assessing the prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) in the Rostov region. *Gastroenterology. Symposium in Southern Russia, Rostov-on-Don, 2009*; p. 103. Russian (Ткачев А.В., Девликамова Т.А., Розенберг Т.Г. Оценка распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в Ростовской области. В сб.: Симпозиум: Гастроэнтерология Юга России. Ростов-на-Дону, 2009; с. 103.)

9. Trachtenberg EA, Yang H, Hayes E, et al. HLA class II haplotype associations with inflammatory bowel disease in Jewish (Ashkenazi) and non-Jewish caucasian populations. *Hum Immunol* 2000; 61 (3): 326–33.

10. Silverberg MS, Mirea L, Bull SB. A Population- and Family-Based Study of Canadian Families Reveals Association of HLA DRB1\*0103 With Colonic Involvement in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2003; 9 (1): 1–9.

11. Fernandez L, Mendoza JL, Martinez A. IBD1 and IBD3 Determine Location of Crohn's Disease in the Spanish Population. *Inflammatory Bowel Diseases* 2004; 10 (6): 715–722.

12. Lappalainen M, Halme L, Turunen U, et al. Association of IL23R, TNFRSF1A, and HLA-DRB1\*0103 allele variants with inflammatory bowel disease phenotypes in the Finnish population. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 (8): 1118–24.

13. Gulwani Akolkar B, Akolkar PN, Lin XY, et al. HLA Class II Alleles Associated with Susceptibility and Resistance to Crohn's Disease in the Jewish Population. *Inflammatory Bowel Diseases* 2000; 6 (2): 71–6.

14. Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. М.: GEOTAR-Med, 2001; 500 p. Russian (Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: GEOTAR-Med, 2001; 500 с.)

15. Okada Y, Yamazaki K, Umeno J. HLA-Cw\*1202-B\*5201-DRB1\*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 141 (3): 864–71.

16. Kawasaki A, Tsuchiya N, Hagiwara K, et al. Independent contribution of HLA-DRB1 and TNF alpha promoter polymorphisms to the susceptibility to Crohn's disease. *Genes Immun* 2000; 1 (6): 351–7.

17. Annese V, Lombardi G, Perri F. Variants of CARD15 are associated with an aggressive clinical course of Crohn's disease: an IG-IBD study. *American Journal of Gastroenterology* 2005; 100: 84–92.

18. Hoentjen F, Tonkonogy L, Dieleman L, et al. CD4 T lymphocytes mediate colitis induced by non-pathogenic *Bacteroides vulgatus* in HLA-27 transgenic rats. *Gastroenterol* 2005; 128 (4): A-206.

19. Morozova NA. Clinical and genetic relationship with inflammatory diseases of the colon (ulcerative colitis and Crohn's disease): PhD abstract. Moscow, 1997; 24 p. Russian (Морозова Н.А. Клинико-генетические взаимосвязи при воспалительных заболеваниях толстой кишки (язвенный колит и болезнь Крона): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997; 24 с.)



20. Khalif IL, Loranskaya ID. Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease): clinical features, diagnosis and treatment. M.: Miklosh, 2004; 88 p. Russian (Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош, 2004; 88 с.).
21. Russian Gastroenterological Association recommendations for the treatment of Crohn's disease in adults (draft). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2012; 23 (6): 68–82. Russian (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2012; 23 (6): 68–82).
22. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005; 19 (Suppl. A); 5–36.
23. Sokolova EI. Clinical Immunology. M.: Medicine, 1998; 45 p. Russian (Соколова Е.И. Клиническая иммунология. М.: Медицина, 1998; 45 с.).
24. Haitov RM. Immunology. M.: GEOTAR-Med, 2009; 320 p. Russian (Хайтов Р.М., Иммунология: учебник. М.: GEOTAR-Med, 2009; 320 с.).
25. Gough SCL, Simmonds MJ. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. Current Genomics 2007; 8: 453–465.
26. Bugawan TL, Mack SJ, Stoneking M, et al. HLA class I distributions in six Pacific/Asian populations: evidence of selection at the HLA-A locus. Tissue Antigens 1999; 53: 311–319.
27. Begovich AB, Moonsamy PV, Mack SJ, et al. Genetic variability and linkage disequilibrium within the HLA-DP region: analysis of 15 different populations. Tissue Antigens 2001; 57: 424–439.
28. Sanchez-Mazas A, Meyer D. The Relevance of HLA Sequencing in Population Genetics Studies. Journal of Immunology Research 2014; article ID 971818. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/971818>.
29. Boldyreva MN. HLA (class II) and natural selection: "Functional" genotype hypothesis advantages of "functional" heterozygosity: DSc abstract. Moscow, 2007; 47 p. Russian (Болдырева М.Н. HLA (класс II) и естественный отбор: «Функциональный» генотип, гипотеза преимуществ «функциональной» гетерозиготности: автореф. дис.... д-ра мед. наук. М., 2007; 47 с.).
30. Khromova NA Polymorphism of HLA system in representatives of different ethnic groups of Slavic (Russian, Belarusian and Ukrainian): PhD abstract. Moscow, 2006; 29 p. Russian (Хромова, Н.А. Полиморфизм системы HLA у представителей разных славянских этнических групп (русской, белорусской и украинской): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006; 29 с.).
31. Loranskaya ID, Khalif IL, Dolbin AG, Yazdovskiy VV. Genetic markers HLA-nonspecific inflammatory and functional diseases of the colon. Russian medical news 2001; 2: 43–46. Russian (Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Долбин А.Г., Яздовский В.В. Генетические HLA-маркеры при неспецифических воспалительных и функциональных заболеваниях толстой кишки. Российские медицинские вести 2001; 2: 43–46).

УДК 577.218

Оригинальная статья

### ЭКСПРЕССИЯ ЗРЕЛЫХ МИКРОРНК, УЧАСТВУЮЩИХ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ P53-ЗАВИСИМОЙ СИСТЕМЫ СОХРАНЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА, У ЛИЦ, ОБЛУЧЕННЫХ В КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ДОЗАХ

**Л. В. Шуленина** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, научный сотрудник; **И. А. Галстян** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заведующая лабораторией, доктор медицинских наук; **Н. М. Надежина** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, ведущий научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **В. Ф. Михайлов** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заведующий лабораторией, кандидат биологических наук; **Н. Ф. Раева** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, научный сотрудник.

### EXPRESSION OF MATURE MICRO-RNA INVOLVED IN THE FUNCTIONING OF P53-DEPENDENT SYSTEM OF MAINTAINING THE GENOME STABILITY OF THE INDIVIDUALS EXPOSED TO RADIATION AT CLINICALLY RELEVANT DOSES

**L. V. Shuleniina** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, scientist; **I. A. Galstyan** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Head of the laboratory, Doctor of Medical Science; **N. M. Nadezhina** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Leading researcher, Candidate of Medical Science; **V. F. Mikhailov** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Head of the laboratory, Candidate of Biological Science; **N. F. Raeva** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Scientist.

Дата поступления — 12.11.2014 г.

Дата принятия в печать — 10.12.2014 г.

**Шуленина Л.В., Галстян И.А., Надежина Н.М., Михайлов В.Ф., Раева Н.Ф.** Экспрессия зрелых микроРНК, участвующих в функционировании p53-зависимой системы сохранения стабильности генома, у лиц, облученных в клинически значимых дозах. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (4): 749–753.

**Цель:** исследовать содержание зрелых микроРНК, участвующих в функционировании p53-зависимой системы сохранения стабильности генома, в крови пациентов в отдаленные сроки после облучения в клинически значимых дозах и сопоставить эти показатели с развитием злокачественных опухолей в период отдаленных последствий лучевого поражения. **Материал и методы.** Объектом исследования явилась кровь пациентов с диагнозом: острая лучевая болезнь (ОЛБ), острая лучевая болезнь с развитием местных лучевых поражений (ОЛБ+МЛП) и местные лучевые поражения (МЛП), полученная через 1–51 год после лучевого поражения. Зрелые miR34a, miR21, miR145, miR16, miR125b, let7a, содержащиеся в общей фракции РНК, были обратно транскрибированы с использованием специфических "stem-loop" — праймеров. Методом ПЦР в реальном времени определялось относительное количество микроРНК в крови пациентов. Статистическая обработка результатов