

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ЕСТЕСТВЕННОГО ДЕФИЦИТА ЦИНКА

Карзакова Л.М.¹, Ухтерова Н.Д.¹, Борисова Л.В.²,
Иванов Л.Н.¹

¹ Кафедра внутренних болезней, Чувашский государственный университет, г. Чебоксары

² Республиканская клиническая больница Минздравоохранения Чувашии, г. Чебоксары

Резюме. Определены показатели врожденного и приобретенного иммунитета, а также HLA-профиль у больных ХОБЛ, проживающих в условиях естественного дефицита цинка (уровень Zn в почве < 0,1 мг/кг, в пищевом рационе 9,1 мг/сут. при норме 15 мг/сут.). Установлено, что у больных ХОБЛ активизирован адаптивный гуморальный иммунитет, угнетены Т-клеточноопосредованный иммунный ответ и фагоцитарная активность нейтрофилов. Наличие в генотипе у жителей цинкдефицитной территории HLA- аллелей DRB1*11 и DQB1*301 предрасполагает к развитию ХОБЛ. Аллели DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*0501 являются маркерами резистентности к данному заболеванию.

Ключевые слова: ХОБЛ, иммунные нарушения, иммуногенетика, дефицит цинка.

Karzakova L.M., Ukhterova N.D., Borisova L.V., Ivanov L.N.

IMMUNOLOGICAL AND IMMUNOGENETIC MARKERS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE UNDER THE CONDITIONS OF ENVIRONMENTAL ZINC DEFICIENCY

Abstract. We have examined parameters of innate and adaptive immunity, as well as HLA profile in COPD patients living under the conditions of environmental zinc deficiency (Zn levels in the soil < 0.1 mg/kg, and dietary contents of zinc, 9.1 mg/d, as compared to normal lower limit of 15 mg/d). It was shown that the patients with COPD exhibited activation of adaptive humoral immunity, along with suppression of T cell-mediated response and decreased phagocytic activity of neutrophils. Carrier state of HLA-DRB1*11 and -DQB1*301 alleles in inhabitants of zinc-deficient areas is a predisposing factor for COPD development. Meanwhile, DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*0501 alleles may be suggested as markers of resistance to this disease. (*Med. Immunol., vol. 10, N 6, pp 513-518*)

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) как нозологическая форма представляет собой одну из важнейших медицинских и социально-экономических проблем в связи с большой распространенностью, снижением трудоспособности, инвалидизацией населения и его смертностью. В 89-90% случаев ХОБЛ развивается на фоне курения. Однако этот фактор не явля-

ется решающим в развитии и прогрессировании ХОБЛ. В поддержании хронического воспаления при ХОБЛ значительную роль играют микроорганизмы, колонизация дыхательных путей которыми поддерживается несостоятельностью иммунологических механизмов защиты макроорганизма. Известно, что иммунологические нарушения при ХОБЛ на начальных этапах касаются прежде всего местной защиты, однако с прогрессированием заболевания все большую роль приобретают системные изменения, преимущественно Т-клеточного и фагоцитарного звеньев [3, 7]. В генезе иммунных расстройств при ХОБЛ участвуют самые различные факторы, в том числе нарушения гомеостаза различных микроэлементов. Наиболее значимым микроэлементом для адекватного функционирования иммунной системы является цинк. Иммуотропное действие цинка многообразно и разнонаправлено. Оно обусловлено

Адрес для переписки:

проф. Карзакова Луиза Михайловна
428015, г. Чебоксары, Московский пр., 15,
кафедра внутренних болезней стоматологического
и педиатрического факультетов, Медицинский
институт, Чувашский госуниверситет.
Тел.: (8352) 42-14-19, 52-92-49.
E-mail: luizak58@mail.ru

влиянием микроэлемента на один из гормонов тимуса — тимулин и, следовательно, на созревание, дифференцировку, функциональную активность Т-лимфоцитов, выработку ими медиаторов иммунного ответа [13, 17]. Кроме того, цинк регулирует фагоцитарную активность нейтрофилов, цитотоксический ответ и процессы апоптоза [16, 17]. Подобное действие цинка установлено в ходе ряда исследований с созданием экспериментального дефицита металла в моделях на животных и человеке [13, 17, 18]. Исходно низкое содержание этого микроэлемента в почве, воде, растениях приводит к неадекватному поступлению его с пищей в организм, что является основной причиной цинковой недостаточности. В Чувашской Республике (ЧР) в результате биогеохимического районирования обнаружена зона природного дефицита цинка — Прикубниноцивилский субрегион, где содержание цинка в суточном рационе жителей составляет всего лишь $9,1 \pm 0,9$ мг, то есть 61% от рекомендуемых норм (15 мг/сут.) [9]. В отличие от этого население Присурского субрегиона, расположенного по соседству с цинкдефицитным субрегионом, получает ежедневно с пищей достаточное количество микроэлемента цинка — $15,9 \pm 1,5$ мг/сут. В цинкдефицитном субрегионе ЧР наблюдаются наибольшие показатели заболеваемости бронхолегочной патологией (хронический бронхит, пневмония, туберкулез легких) и смертности от нее [1, 2, 6]. Проведенный нами анализ статистической отчетности ЧР за последние 10 лет показал, что максимальная заболеваемость хроническим обструктивным бронхитом, входящим в соответствии с программой GOLD в понятие ХОБЛ [14], наблюдалась в Янтиковском районе — типичном представителе цинкдефицитного субрегиона, где этот показатель превысил среднереспубликанский и составил 31,9 на 1000 населения. Напротив, в Порецком районе, входящем в состав Присурского субрегиона, заболеваемость ХОБЛ вдвое меньше — лишь 16,95 на 1000 населения. ХОБЛ в рассматриваемых субрегионах отличается не только по эпидемиологическим характеристикам, но и по клиническим особенностям [6]. Обострение заболевания у жителей цинкдефицитной территории имеет вялое течение, редко сопровождается повышением температуры до субфебрильных цифр. Воспаление чаще носит гнойный характер, нередко осложняется образованием бронхоэктазов. Возможно, выявленные клинико-эпидемиологические различия ХОБЛ у жителей рассматриваемых субрегионов связаны с особенностями функционирования иммунной системы.

Не все жители региона естественного дефицита цинка, равно как и не все курящие заболевают ХОБЛ. Видимо, действие факторов внешней среды реализуется в развитии ХОБЛ лишь при наличии определенной генетической предрасположенности [4, 15]. В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явилось изучение у больных ХОБЛ, проживающих в условиях есте-

ственного дефицита цинка, особенностей врожденного и приобретенного иммунитета, содержания цинка в периферической крови (ПК), а также распределения аллелей HLA, зарекомендовавших себя в качестве наилучших генетических маркеров для выявления предрасположенности к развитию различных патологических состояний.

Материалы и методы

Проведены иммунологические и иммуногенетические исследования в группе из 40 пациентов с ХОБЛ в период обострения: 28 мужчин и 12 женщин (средний возраст $54,4 \pm 13,8$ лет), проживающих в цинкдефицитном субрегионе ЧР. Иммунологические параметры группы больных цинкдефицитного субрегиона сравнивали с аналогичными показателями группы больных, проживающих в субрегионе ЧР с нормальной обеспеченностью цинком (контрольный субрегион). Распределение аллелей системы HLA в основной группе больных сравнивали с таковым в здоровой популяции цинкдефицитной территории. Сформированные группы были однородны по половому и возрастному составу. Диагностику ХОБЛ проводили в соответствии с рекомендациями GOLD [14].

Иммунологические исследования

Иммунологические исследования включали иммунофенотипирование мононуклеарных клеток (МНК) ПК методом непрямой иммуофлюоресценции с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD20, CD25, CD71, CD95, HLA-DR («Сорбент», Москва), определение концентрации сывороточных IgM, IgG, IgA по Манчини, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000), изучение фагоцитарной активности нейтрофилов в латекс-тесте согласно стандартным методикам [11]. Функциональную активность Т-лимфоцитов изучали в реакции ФГА-индуцированной лимфопрлиферации [11]. Пролиферативный ответ оценивали по интенсивности включения клетками ^3H -тимидина — числу импульсов в минуту на сцинтилляционном счетчике Tri-carb («Packard», США) с последующим расчетом индекса стимуляции.

Определение концентрации цинка в ПК

Определение концентрации цинка в крови проведено методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии [10] с использованием пламенного спектрофотометра ААС 115М1 (Украина). Биологический материал (сыворотка крови, эритроциты и МНК) вносили прямым аэрозольным методом в пламя ацетилен-воздух (шель горелки — 0,4 мм, высота пламени — 10 мм). Спектральная ширина щели монохроматора составляла 0,1 нм, резонансная линия — 213,9 нм.

Иммуногенетические исследования

Иммуногенетический анализ включал сравнительное изучение частот HLA-антигенов I класса и аллелей HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1

II класса. HLA-A,B-фенотип устанавливали в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте с помощью набора типизирующих анти-HLA-сывороток (АО «Гисанс», Санкт-Петербург). HLA-генотипирование аллелей класса II осуществляли методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции.

Статистический анализ проводили с использованием прикладной программы статистического анализа «Statistica v.6.0». Наличие HLA-ассоциаций оценивали по величине относительного риска (RR) с проверкой на достоверность (p_c) с использованием точного двустороннего теста Фишера для четырехпольных таблиц с поправкой на количество выявленных антигенов/аллелей по методу Бонферони [8].

Результаты

Показатели врожденного и приобретенного иммунитета

При анализе показателей иммунного статуса в группах больных цинкдефицитного и контрольного субрегионов ЧР мы использовали в качестве референтных величин показатели здоровых популяций указанных субрегионов, полученные в раннее проведенных исследованиях [5]. Независимо от геохимических условий среды обитания иммунный статус больных ХОБЛ отличался от такового у здоровых лиц уменьшением относительного числа лимфоцитов, увеличением абсолютного содержания нейтрофилов, снижением показателей клеточного иммунного ответа – уменьшением числа Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), снижением экспрессии IL-2-рецепторов ($CD25$) на лимфоцитах, а также угнетением фагоцитарной активности нейтрофилов (табл. 1). В обеих группах больных отмечено повышение уровня сывороточного IgA. Вместе с тем у больных, проживающих в субрегионе с недостатком цинка, выявлялись и некоторые «новые» черты иммунологических сдвигов, отсутствовавшие у больных контрольного субрегиона. В частности, обострение ХОБЛ в условиях дефицита цинка протекало на фоне нейтрофильного лейкоцитоза, в то время как у больных контрольного субрегиона число лейкоцитов не отличалось от показателя здоровых. У больных цинкдефицитной территории наблюдалось сокращение численности клеток, экспрессирующих ранние активационные маркеры – $CD25$ и $CD71$, а у больных контроля обнаруживалось снижение экспрессии лишь IL-2-рецепторов ($CD25$).

Сравнение иммунологических параметров исследуемых групп больных между собой показало, что в условиях естественного дефицита цинка обострение ХОБЛ сопровождалось более выраженной депрессией показателей Т-клеточного иммунного ответа – уменьшением общего числа Т-лимфоцитов, преимущественно за счет сокращения численности клеток Т-хелперной субпопуляции, и снижением ФГА-индуцированной лимфопролиферации. Кроме того, у больных

цинкдефицитного региона в большей степени, нежели у больных группы сравнения, уменьшено число В-лимфоцитов ($CD20^+$), снижен фагоцитарный индекс, увеличено процентное число нейтрофилов и повышен уровень IgA в сыворотке крови. Различия в группах больных значительны и в показателях экспрессии активационных маркеров. В частности, у больных из зоны дефицита цинка достоверно уменьшена численность клеток, несущих рецептор к IL-2, пролиферирующих клеток ($CD71^+$) и клеток, несущих маркер поздней активации – HLA-DR. Анализ экспрессии другого активационного маркера лимфоцитов – Fas-рецептора апоптоза ($CD95$), напротив, обнаружил ее относительное повышение в условиях недостатка цинка в среде обитания.

Таким образом, сравнительная оценка иммунного статуса больных двух рассматриваемых групп свидетельствует о том, что у больных цинкдефицитного субрегиона более выражено угнетение Т-клеточного иммунного ответа и фагоцитарной активности нейтрофилов, повышен уровень сывороточного IgA.

Содержание цинка в ПК

В связи с асимметричностью распределения совокупности значений исследованных показателей гомеостаза цинка в группах вычисляли медиану (Me), границы варьирования изучаемой совокупности определяли в пределах от 10 до 90 перцентилей. Эти данные приведены в таблице 2, из которой видно, что у пациентов цинкдефицитной территории снижено содержание цинка в сыворотке и МНК ПК. Уровень цинка в эритроцитах больных изучаемых групп не различался.

Иммуногенетические исследования

Анализ HLA-профиля здоровой популяции и больных ХОБЛ цинкдефицитной территории (табл. 3) выявил у последних повышенную частоту HLA-антигена I класса – B21 ($p_c = 0,025$). У них же в локусе HLA-DRB1 обнаружено отсутствие аллеля *01 ($p_c = 0,006$) и повышенная частота *11(05), $p_c = 0,018$ (табл. 4). DQA1*0101 отсутствовал вовсе, в то время как у здоровых встречался с частотой 22,2% ($p_c = 0,0003$). При анализе распределения аллелей локуса HLA-DQB1 у больных установлено повышение частоты аллеля *0301 ($p_c = 0,042$) и отсутствие *0501 ($p_c = 0,003$).

Выявленные HLA-ассоциации у больных ХОБЛ представлены в таблице 5, из которой видно, что рассматриваемое заболевание имеет достоверно положительные ассоциации с аллелями DRB1*11(05) (RR = 7,5), DQB1*0301 (RR=5,6) и отрицательные – с DRB1*01 (RR=0,031, 1/RR=32,3), DQA1*0101 (RR=0,020, 1/RR=49,5), DQB1*0501 (RR = 0,027, 1/RR = 37,03).

Обсуждение

В условиях природного дефицита цинка иммунный статус больных с обострением ХОБЛ характеризуется более выраженным угнетением Т-клеточных функций и фагоцитоза, дисбалансом

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ЦИНКОМ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ (M±SD)

Показатели		Контрольный субрегион		Цинкдефицитный субрегион		p
		Здоровые (n = 40)	Больные ХОБЛ (n = 20)	Здоровые (n = 40)	Больные ХОБЛ (n = 40)	
Лейкоциты	10 ⁶ /л	5585±1294	6384±1675	5450±1673	6754±2058**	NS
Нейтрофилы	%	58,5±7,1	61,0±11,0	61,7± 8,9	66,0±6,9*	0,045
	10 ⁶ /л	3236±967	3880±1194*	3328 ±1438	4482±1518**	NS
Лимфоциты	%	36,2±7,1	31,0±8,7*	32,9±9,1	25,7±6,2***	0,011
	10 ⁶ /л	2011±570	2000±829	1752±571	1710±611	NS
CD3 ⁺	%	61,9±6,3	46,4±10,1***	55,4±7,8	36,6±10,3***	0,001
	10 ⁶ /л	1246±369	953±485**	952±301	616±257***	0,001
CD4 ⁺	%	37,8±6,2	26,7±5,9***	32,2 ± 5,6	19,9±6,2***	0,000
	10 ⁶ /л	757±236	546±265**	555 ±208	334±138***	0,000
CD8 ⁺	%	24,4±3,4	20,8±5,2**	23,2 ±3,8	18,7±6,4***	NS
	10 ⁶ /л	471±170	418±190	401±134	331±171*	NS
CD20 ⁺	%	14,3±4,5	20,5±7,1***	14,7±4,3	14,9±5,1	0,001
	10 ⁶ /л	292±145	419±225**	260±17	243±94	0,000
CD25 ⁺	%	6,9 ± 2,6	4,8±1,7**	4,5±1,8	3,2±1,2***	0,000
	10 ⁶ /л	143± 83	95±35*	81±46	56±30**	0,000
CD71 ⁺	%	6,1±4,0	4,7±2,4	4,1±1,5	3,2±1,1*	0,002
	10 ⁶ /л	127±106	91±55	74±45	54±25*	0,001
HLA-DR ⁺	%	19,2±2,6	21,9±8,2*	15,3±3,1	16,0±3,9	0,000
	10 ⁶ /л	384±115	421±236	277±128	268±139	0,003
CD95 ⁺	%	19,9±6,0	20,4±6,2	28,4±7,8	24,8±4,9*	0,005
	10 ⁶ /л	393±137	416±224	498±220	419±172	NS
Фагоцитарный индекс	%	62,8±6,1	55,9±9,3***	55,4±6,4	47,0±6,3***	0,000
Фагоцитарное число		4,2±0,7	4,0±0,8	4,2±0,5	3,9±0,5*	NS
IgM	г/л	1,2±0,3	1,5±0,7*	1,3±0,3	1,2±0,3	NS
IgG	г/л	12,0±1,9	12,3±4,6	12,8±2,9	12,6±4,3	NS
IgA	г/л	1,8±0,5	2,5±1,4**	2,1±0,9	3,1±0,7***	0,044
ЦИК	у. ед.	18,1±9,2	21,1±13,4	21,5±10,4	23,5±23,9	NS
ИС на ФГА		36,1±5,0	26,2 ±14,9*	15,13±5,16	14,3 ±5,7	0,001

Примечание. p – достоверность различия показателей между группами больных ХОБЛ, звездочками отмечены достоверные различия показателей у больных ХОБЛ по сравнению с таковыми у здоровых соответствующего субрегиона (* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001); ИС – индекс стимуляции; NS – различие не достоверно (p > 0,05).

в экспрессии активационных маркеров на лимфоцитах – CD25, CD71, HLA-DR, CD95. Последние характеризуют связанные с клеточным циклом процессы активации (CD25), пролиферации (CD71), дифференцировки (HLA-DR) и апоптоза клеток (CD95). Активированные клетки могут вступать в клеточный цикл, приводящий к митотическому делению клетки (позитивная активация). Возможен и противоположный исход активации клетки – индукция апоптоза и ее гибель (негативная активация). Мы сопоставили число лимфоцитов, несущих маркеры позитивной активации, с числом клеток, экспрессирующих Fas-рецептора апоптоза, путем определения индекса (CD25⁺+CD71⁺+HLA-DR⁺)/CD95⁺. Медиана этого показателя у больных цинкдефицитной территории составила 0,9, что в 1,7 раза ниже соответствующего индекса в группе сравнения, где он оказался равным 1,57. Следовательно, у больных ХОБЛ в условиях дефицита цинка происходит сдвиг

в соотношении активационных маркеров в сторону уменьшения экспрессии маркеров позитивной активации и наблюдается повышение готовности к Fas-опосредованному апоптозу. Убедительным доказательством уменьшения потенциала позитивной активации МНК рассматриваемой группы больных выступает снижение ФГА – индуцированной пролиферации лимфоцитов. Известно, что результат исхода активации клетки зависит от присутствия «факторов выживания», роль которых способны выполнять ионы Zn²⁺ и некоторые цитокины (IL-2, IFN γ , IL-4) [16]. Содержание цинка в сыворотке крови и МНК у больных из цинкдефицитной территории оказалось сниженным с высокой степенью достоверности. У них же уменьшена экспрессия IL-2-рецепторов (CD25), что косвенно говорит о снижении продукции IL-2. Вполне вероятно, что недостаток «ростовых факторов» – IL-2 и цинка – обуславливает ускорение апоптоза активированных

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИНКА В ПК У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

Концентрация цинка	Контрольный субрегион	Цинкдефицитный субрегион
Сыворотка, мкг/ дл	97,3 (76,1-136,9)	52,3 (43,7-62,7)***
МНК, мкг/10 ¹⁰ кл	117,7 (75,2-176,6)	98,1 (68,0-130,8)**
Эритроциты, мкг/10 ¹⁰ кл	9,15 (5,7-20,6)	7,84 (5,8-10,46)

Примечание. Данные представлены в виде Ме (P₁₀ – P₉₀); ** – p_{m-w} < 0,001; *** p_{m-w} < 0,01 – достоверность различий относительно показателей контрольного субрегиона по критерию Манна–Уитни.

Т-лимфоцитов и последующее развитие Т-клеточного иммунодефицита в условиях природного дефицита цинка. Выявленное у больных цинкдефицитной территории уменьшение числа В-лимфоцитов, возможно, также связано с ускорением апоптоза этих клеток. Однако несмотря на сокращение количества В-клеток у больных основной группы, их функциональная активность не страдает, а продукция IgA даже повышается.

Ранее проведенные исследования показали, что уменьшение сывороточной концентрации цинка

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ HLA-АНТИГЕНОВ КЛАССА I (в %) В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ ХОБЛ И ЗДОРОВОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЦИНКДЕФИЦИТНОГО СУБРЕГИОНА

HLA-антиген	Больные ХОБЛ (n = 31)	Здоровые (n = 113)
A1	22,6	30,1
A2	29	30,1
A3	22,6	21,2
A9	32,3	24,7
A10	22,6	20,3
A11	9,7	14,15
A12	0	0,8
A19	29,0	17,7
A28	6,4	23
B5	9,7	13
B7	12,9	16,8
B8	12,9	17,6
B12	9,7	19,4
B13	0	7
B14	6,4	7,9
B15	12,9	20,3
B16	19,4	10,6
B17	16,1	6,2
B18	6,4	5,3
B21	22,6*	2,6
B22	6,4	13,2
B27	9,7	12,3
B35	16,1	8,8
B40	6,4	7,9
B41	3,2	4,4
B42	0	3,5
B48	0	0,8
B53	6,4	2,6

Примечание. * – p_c < 0,05 – достоверность различий по сравнению со здоровой популяцией.

наблюдается и у практически здорового населения, проживающего в условиях естественного дефицита микроэлемента цинка [5]. Причем более чем у 60% обследованных цинкдефицитной территории обнаружены признаки снижения Т-клеточной функции иммунной системы и фагоцитарной активности нейтрофилов. Субклинический дефицит цинка обуславливает снижение инфекционной резистентности и создает фон для развития инфекций респираторного тракта в связи с тем, что органы дыхания,

ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛЕЛЕЙ HLA КЛАССА II (в %) В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ ХОБЛ И ЗДОРОВОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЦИНКДЕФИЦИТНОГО СУБРЕГИОНА

Аллель	Больные ХОБЛ (n = 31)	Здоровые (n = 36)
HLA-DRB1*01	0 ^{##}	16,6
*15(02)	14,5	6,7
*16(02)	6,4	5,6
*17(03)	6,4	15,3
*18(03)	0	0
*04	12,9	16,7
*11(05)	27,4 [#]	6,9
*12(05)	6,4	2,8
*13(06)	8,1	8,3
*14(06)	0	5,6
*07	0	6,9
*08	1,6	1,4
*09	16,1	6,9
*10	0	0
HLA-DQA1*0101	0 ^{###}	22,2
*0102	19,4	12,5
*0103	9,7	6,9
*0201/0202	0	6,9
*0301	29,0	23,6
*0401	3,2	1,4
*0501	38,7	26,4
*0601	0	0
HLA-DQB1*0201	6,4	20,8
*0301	35,5 [#]	15,3
*0302	4,8	11,1
*0303	21,0	9,7
*0305	1,6	0
*0401/0402	1,6	1,4
*0501	0 ^{##}	18,0
*0502/0504	6,25	11,1
*0503	0	0
*0601	6,4	0
*0602-8	16,1	12,5

Примечание. # – p_c < 0,05; ## – p_c < 0,01;

– p_c < 0,001 – достоверность различий по сравнению со здоровой популяцией.

ТАБЛИЦА 5. HLA-АССОЦИИАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ ЦИНКДЕФИЦИТНОГО СУБРЕГИОНА

HLA-аллель	RR	рс
DRB1*01	0,031	0,0062
DRB1*11(05)	7,530	0,0181
DQA1*0101	0,020	0,0003
DQB1*0301	5,560	0,0424
DQB1.0501	0,027	0,0032

в силу анатомо-физиологических особенностей испытывая постоянную антигенную нагрузку, наиболее чувствительны к иммунным нарушениям. Этим объясняется повышенная распространенность и неблагоприятное течение хронических бронхолегочных заболеваний, в том числе и ХОБЛ, у жителей цинкдефицитной территории. Однако далеко не все жители цинкдефицитной территории болеют ХОБЛ, что свидетельствует об участии генетических факторов в развитии этого заболевания. Выявленная у больных ХОБЛ отрицательная ассоциация с HLA-аллелями DRB1*01, DQA1*0101 и DQB1*0501 дает основание считать их маркерами высокой резистентности к развитию данного заболевания. Так, у лиц, имеющих в своем генотипе HLA- DQA1*0101, вероятность заболеть ХОБЛ в 49,5 раз ниже, чем у индивидов с отсутствием этого аллеля. Лица с аллелями DRB1*01 и DQB1*0501 в 32,3 и 37 раз соответственно более устойчивы к заболеванию, чем лица без этих аллелей. В свою очередь, положительно ассоциированные аллели DRB1*11(05) и DQB1*0301 маркируют высокую степень предрасположенности к заболеванию. Риск развития заболевания при наличии в генотипе DRB1*11(05) в 7,5 раз выше, чем при его отсутствии. Для DQB1*0301 этот показатель равен 5,6.

Обобщая полученные данные, можно предположить следующий механизм развития ХОБЛ. Неблагоприятные внешние факторы вызывают нарушение баланса клеточных и гуморальных реакций иммунного ответа, выступающее, по всей видимости, одним из звеньев патогенеза этого заболевания. При этом реализация влияния внешних факторов на иммунную систему находится под контролем генов системы HLA. Лица, имеющие в генотипе аллели DRB1*11(05) и DQB1*0301, имеют повышенный риск заболеть ХОБЛ в условиях геохимически обусловленного дефицита цинка.

Список литературы

1. Акугинова З.Д., Смыслов В.В., Карзакова Л.М. Биогеохимические факторы и неспецифическая реактивность при туберкулезе в Чувашской АССР // Микроэлементозы человека: Сб. материалов Всесоюз. конф. – М., 1989. – С. 16-18.
2. Воронова Г.В. Бронхолегочная патология на территории Чувашской Республики и ее связь с микроэлементами // Микроэлементы в медицине. – 2001. – № 2. – С. 15-19.

3. Гамбарян М.Г., Дидковский Н.А., Калинин А.М., Деев А.Д. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая значимость // Пульмонология. – 2006. – № 3. – С. 73-76.

4. Дидковский Н.А., Жарова М.А. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания // Пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 53-60.

5. Ковальчук Л.В., Сусликов В.Л., Карзакова Л.М., Соколова Е.В. Иммуная реактивность организма в условиях естественного дефицита цинка // Иммунология. – 2004. – № 6. – С. 336-339.

6. Михайлова И.В. Клинические особенности хронического бронхита в различных субрегионах биосферы Чувашской Республики // Научные достижения – в практику здравоохранения: Тез. докл. к науч.-практич. конф. – Чебоксары, 1989. – С. 30-32.

7. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований // Тер. архив. – 2001. – Т. 73, № 8. – С. 40-46.

8. Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Вестн. АМН СССР. – 1988. – № 7. – С. 48-51.

9. Сусликов В.Л., Семенов В.Д. Биогеохимическое районирование Чувашской АССР // Биогеохимическое районирование и геохимическая экология: Труды биогеохимической лаборатории. – 1981. – № 19. – С. 65-85.

10. Хавезов И., Цалев Д. Атомно-абсорбционный анализ: Пер. с болг. – М.: Медицина, 1983. – 144 с.

11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.

12. Fraker P.J., King L.E., Laakko T., Vollmer T.L. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status // J. Nutr. – 2000. – Vol. 130. – P. 1399-1406.

13. Fraker P.J., Lill-Elghanian D.A. The many roles of apoptosis in immunity as modified by aging and nutritional status // J. Nutr. Health Aging. – 2004. – Vol. 8, N 1. – P. 56-63.

14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. – 2005.

15. Joos L., Pare P., Sanford A. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease // Swiss. Med. Wkly. – 2002. – Vol. 132. – P. 27-37.

16. Nieto M.A., Gonzalez A., Lopez-Rivas A., Diaz-Espada F., Gambon I. IL-2 protects against anti-CD3 induced apoptosis in immature thymocytes // J. Biol. Chem. – 1989. – Vol. 265. – P. 3009-3010.

17. Prasad A.S. Zinc and immunity // Molecular and Cellular Biochemistry. – 1998. – Vol. 188, N 1-2. – P. 63-69.

18. Provinciali M., Di Stefano G., Fabris N. Dose-dependent opposite effect of zinc on apoptosis in mouse thymocytes // Int. J. Immunopharmacol. – 1995. – Vol. 17, N 9. – P. 735-744.

поступила в редакцию 27.05.2008

отправлена на доработку 11.06.2008

принята к печати 04.09.2008