

# СЫВОРОТОЧНЫЙ СЕКРЕТОРНЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН А И ПОЛИМОРФИЗМ Gln223Arg ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЛЕПТИНА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЯХ ПЕЧЕНИ

Мальцева Н.В., Лыкова О.Ф., Морозова А.В., Архипова С.В., Горбатовский Я.А.

ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия

**Резюме.** Исследовали содержание секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови (ssIgA) при алкогольной болезни печени (АБП, 59 мужчин и 23 женщины) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП, 17 мужчин и 93 женщин) по сравнению с лицами без патологии печени (контроль, 43 мужчины и 73 женщины), а также возможную связь между показателем ssIgA и полиморфизмом Gln223Arg гена рецептора лептина. В работе применяли иммуноферментный анализ и аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию. Обнаружено, что содержание ssIgA в среднем в группе с АБП ( $11,45 \pm 0,82$  мг/л) было в три раза больше, чем в группе с НАЖБП ( $4,35 \pm 0,35$  мг/л) и в группе контроля ( $3,60 \pm 0,29$  мг/л). Концентрация ssIgA не зависела от ожирения и пола. У носителей гетерозиготного варианта Gln223Arg с НАЖБП концентрация ssIgA была повышена по сравнению с контролем. Однако частота встречаемости аллелей 223Arg и 223Gln была практически равной во всех обследованных группах у лиц с концентрацией ssIgA выше нормы по сравнению с лицами с нормальной концентрацией ssIgA. Таким образом, нами не выявлено связи полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина с ssIgA. Полученные данные будут полезны при изучении генетических факторов повышенного риска развития инфекционных поражений слизистых оболочек.

**Ключевые слова:** сывороточный секреторный IgA, полиморфизм гена LEPR, заболевания печени

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-465-472>

## Введение

Известно, что секреторный иммуноглобулин А (sIgA), являющийся важным компонентом различных секретов слизистых дыхательных путей, мочеполового тракта, кишечника и др., обеспечивает их иммунитет. Связавшись с бактериями

и вирусами, sIgA предотвращает их адгезию к поверхности слизистой, стимулирует фагоцитоз, обеспечивая тем самым местную резистентность к инфекции. sIgA, продуцируемый субэпителиальными плазматическими клетками, при прохождении через эпителиальный покров активно

## Авторы:

Мальцева Н.В. — д.б.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия

Лыкова О.Ф. — к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия

Морозова А.В. — аспирант кафедры терапии ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия

Архипова С.В. — к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией биохимии ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия

Горбатовский Я.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия

## Адрес для переписки:

Мальцева Нина Васильевна  
д.б.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава РФ  
654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.  
Тел.: 8 (3843) 45-56-41.  
Факс: 8 (3843) 45-42-19.  
E-mail: ninamaltseva@nm.ru

Поступила 26.12.2014  
Принята к печати 26.03.2014

© Мальцева Н.В. и соавт., 2014

связывается с вырабатываемым эпителиальными клетками секреторным компонентом, который способствует не только доставке sIgA в выделения организма, но и защищает иммуноглобулин от протеолиза [3]. Частью секреторного компонента является мембранный рецептор, обеспечивающий прочное прикрепление иммуноглобулина к поверхности эпителиальной клетки. При его расщеплении секреторный компонент вместе с иммуноглобулином может поступать в кровь. sIgA, определяемый в сыворотке крови по наличию в его структуре секреторного компонента, обнаруживается у 62,5% здоровых взрослых людей, и в среднем его доля составляет только 0,5% от концентрации суммарного сывороточного IgA [2]. Однако у больных с опухолями, различными интоксикациями и инфекционными заболеваниями возникает вероятность большего выхода sIgA в циркуляцию, и его концентрация как у детей, так и взрослых повышается на 30-50% по сравнению со здоровыми людьми [2].

Не исключается, что причиной высокого содержания секреторного IgA в циркуляции может быть повышение его синтеза в поврежденных органах. Уровень sIgA как фракции сывороточного IgA при патологии печени не изучался, хотя установлено, что при гепатостеатозе различной этиологии содержание иммуноглобулина А в сыворотке крови повышено [5, 6, 8]. Иммуниетет, как и функция печени, зависит от гормона, вырабатываемого абдоминальными жировыми клетками, лептина, и может быть связан с полиморфизмами в гене его рецептора [4, 7]. Целью настоящей работы стало сравнительное исследование уровня сывороточного секреторного иммуноглобулина А (ssIgA) при алкогольной и неалкогольной жировой болезнях печени и поиск его возможной связи с полиморфизмом Gln223Arg гена рецептора лептина.

## Материалы и методы

Обследовано 308 человек, среди которых 116 лиц – группа контроля (лица без патологии печени, 43 мужчины и 73 женщины), 82 человека – пациенты с алкогольной болезнью печени (АБП, 59 мужчин и 23 женщины), 110 человек – пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП, 17 мужчин и 93 женщины). Средний возраст всех обследованных составил  $58 \pm 0,85$  (25-87) лет, у мужчин –  $54,3 \pm 1,4$  (27-82) лет, у женщин –  $60,4 \pm 1,02$  (37-87) лет.

АБП диагностировали на основании сбора алкогольного анамнеза (опрос пациента и его родственников), наличия характерных стигм заболевания (одутловатость лица, контрактура Дюпюитрена, телеангиоэктазии, гинекомастия, периферическая полинейропатия и др.), по лабораторным показателям (повышение уровней ГГТ, АлАТ, АсАТ), характерным УЗ признакам (жировой гепатоз/гепатомегалия/признаки цирроза печени). НАЖБП диагностировали на основании исключения вирусного, алкогольного, аутоиммунного и лекарственного поражения печени, а также по характерным изменениям показателей липидного обмена – холестерина, триглицеридов и липопротеинов высокой плотности, и нарушениям углеводного обмена, наличия у пациентов компонентов метаболического синдрома, признаков стеатоза печени по данным УЗИ органов брюшной полости.

Критерием ожирения тела был индекс массы тела ИМТ  $\geq 30,0$ . Концентрацию секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови (ssIgA) определяли иммуноферментным методом с использованием набора реагентов IgA секреторный ИФА БЕСТ (набор реагентов А-8668, «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Геномную ДНК выделяли из клеток периферической крови с помощью коммерческого реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). Определение полиморфизма Gln223Arg (Q223R, 668A > G, rs1137101) гена рецептора лептина LEPR проводили с использованием соответствующих коммерческих комплектов реагентов для выявления мутаций (полиморфизмов) в геноме человека – «SNP-экспресс» (НПФ Литех, Москва). Согласно инструкции к комплектам «SNP-экспресс», с образцом выделенной ДНК проводили одновременно две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров на параллельное выявление аллелей дикого и мутантного типа (норма и патология соответственно). Амплификацию проводили в автоматическом термоциклере Терцик («ДНК-Технология», Москва). Температурный режим программы амплификации состоял из 1 цикла при  $93^\circ\text{C}$  в течение 1 мин, 35 циклов с этапами денатурации ДНК в течение 10 сек при  $93^\circ\text{C}$ , отжига праймеров в течение 10 сек при  $64^\circ\text{C}$ , синтеза цепей в течение 20 сек при  $72^\circ\text{C}$ , и 1 цикла при  $72^\circ\text{C}$  в течение 1 мин. Анализ ПЦР-продуктов проводили после их электрофорети-

ческого разделения в 100 мл 3%-агарозного геля на 50 × ТАЕ-буфере, в который до застывания вносили 10 мкл 1% раствора бромистого этидия. Электрофореграммы фотографировали при помощи цифрового фотоаппарата Canon PowerShot A590 IS в проходящем ультрафиолетовом свете с длиной волны 310 нм. Фотоснимки переносили в персональный компьютер и на них идентифицировали фрагменты анализируемой ДНК в виде светящихся полос.

Забор биологического материала и молекулярно-генетические исследования осуществляли на основании информированного согласия обследованных лиц.

Математическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакетов статистических программ InStatII, Microsoft Excel. Стандартная обработка включала подсчет средних арифметических величин (М), стандартных

ошибок среднего (m), 95%-ного доверительного интервала (95%CI). Значимость различий показателей в группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (P). Достоверность различий в аллельных частотах между группами больных и здоровых индивидов оценивали двусторонним точным критерием Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

### Содержание ssIgA в сыворотке крови обследованных лиц

Результаты определения концентрации ssIgA у обследованных нами лиц, представленные в таблице 1, показывают, что самая высокая концентрация иммуноглобулина определялась в группе

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ sSIgA (мг/л) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

| Обследованные лица |                   | sSIgA (мг/л)   |                      |                      |
|--------------------|-------------------|--|----------------------|----------------------|
|                    |                   | АБП  | НАЖБП                | Контроль             |
|                    |                   | 1  | 2                    | 3                    |
| Все обследованные  |                   | 11,45±0,82<br>n = 82<br>P <sub>2</sub> < 0,0001<br>P <sub>3</sub> < 0,0001 | 4,35±0,35<br>n = 110 | 3,60±0,29<br>n = 116 |
| Мужчины            | Все обследованные | 10,86±0,94<br>n = 57<br>P <sub>2</sub> = 0,0014<br>P <sub>3</sub> < 0,0001 | 4,71±0,43<br>n = 17  | 3,66±0,32<br>n = 43  |
|                    | Без ожирения      | 10,65±1,28<br>n = 36<br>P <sub>3</sub> < 0,0001                            | 5,63±0,68<br>n = 4   | 3,55±0,33<br>n = 40  |
|                    | С ожирением       | 11,21±1,37<br>n = 21<br>P <sub>2</sub> = 0,0005                            | 4,44±0,52<br>n = 13  | 5,16±1,28<br>n = 3   |
| Женщины            | Все обследованные | 12,79±1,63<br>n = 25<br>P <sub>3</sub> < 0,0001<br>P <sub>2</sub> < 0,0001 | 4,29±0,4<br>n = 93   | 3,16±0,22<br>n = 73  |
|                    | Без ожирения      | 13,33±1,90<br>n = 19<br>P <sub>2</sub> = 0,0032<br>P <sub>3</sub> < 0,0001 | 4,02±0,66<br>n = 19  | 3,17±0,24<br>n = 65  |
|                    | С ожирением       | 11,1±3,41<br>n = 6<br>P <sub>2</sub> = 0,044<br>P <sub>3</sub> = 0,023     | 4,36±0,49<br>n = 74  | 3,38±0,47<br>n = 8   |

**Примечание.** P – достоверность различий данных по строкам; n – количество обследованных лиц.

больных АБП (95%CI = 9,8-13,09) – в среднем выше соответствующего показателя у лиц в группе с НАЖБП (95%CI = 3,66-5,04) в 2,6 раза, а по сравнению с контролем (95%CI = 3,03-4,17) – в 3,2 раза. Индивидуальная вариабельность этого параметра в группе с АБП колебалась от 1,31 мг/л до 25,34 мг/л, при этом 56 человек (68%) имели показатель, превышающий ориентировочную верхнюю границу нормы, которая равна 5,47 мг/л, приведенную в инструкции к набору реагентов А-8668 («Вектор-Бест», г. Новосибирск), в соответствии с которой ориентировочный диапазон концентрации сывороточного секреторного IgA у здоровых доноров равен 1,69-5,47 мг/л. Только у 3-х человек в группе с АБП концентрация ssIgA была немного меньше нормы – 1,31-1,61 мг/л.

Среди пациентов с НАЖБП у 25 человек (23%) концентрация ssIgA превысила 5,47 мг/л, у 9 человек колебалась от 0,85 мг/л до 1,63 мг/л, у остальных пациентов (76 человек) варьировала в нормальном диапазоне. В группе контроля – у 11 человек (9 %) концентрация ssIgA была больше 5,47 мг/л, у 10 колебалась от 0,9 до 1,65 мг/л, у остальных (95 человек) была нормальной. Ста-

стистически достоверных отличий данного показателя в группах лиц с НАЖБП и контроля не выявлено (P = 0,0648).

На основании полученных результатов была обнаружена достоверная положительная корреляционная связь между концентрацией ssIgA и установленным диагнозом АБП среди обследованных лиц с АБП и НАЖБП (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,5003, p < 0,0001). Эта связь указывает на повышение уровня ssIgA у больных АБП по сравнению с больными НАЖБП. Соответственно, между концентрацией ssIgA и установленным диагнозом НАЖБП была выявлена отрицательная корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,4906, p < 0,0001).

Содержание ssIgA у всех обследованных лиц с ожирением и без него в обследуемых группах не различалось – в контроле 3,87±0,51 мг/л (n = 11) у лиц с ожирением против 3,32±0,20 мг/л (n = 105) у лиц без ожирения, в группе с АБП, соответственно, 11,25±1,32 мг/л (n = 26) против 11,57±1,07 мг/л (n = 55) и в группе с НАЖБП, соответственно, с 4,31±0,43 мг/л (n = 83) против

**ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ sIgA (мг/л) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА Gln223Arg ГЕНА LEPR**

| Показатели            | sIgA (мг/л)  |                         |            |
|-----------------------|--|-------------------------|------------|
|                       | АБП  | НАЖБП                   | Контроль   |
|                       | 1  | 2                       | 3          |
| У носителей Gln223Gln |  |                         |            |
| M±m                   | 10,44±1,69   | 4,73±0,81               | 3,25±0,38  |
| n                     | 17   | 32                      | 31         |
| Min-Max               | 1,61-25,34   | 0,85-20,75              | 0,91-13,15 |
|                       | P <sub>2</sub> = 0,0039<br>P <sub>3</sub> = 0,0002 |                         |            |
| У носителей Gln223Arg |  |                         |            |
| M±m                   | 11,42±1,29   | 4,15±0,48               | 3,08±0,20  |
| n                     | 38   | 43                      | 47         |
| Min-Max               | 1,95-25,34   | 1,23-20,66              | 1,35-6,83  |
|                       | P <sub>2</sub> < 0,0001 P <sub>3</sub> < 0,0001    | P <sub>3</sub> = 0,0435 |            |
| У носителей Arg223Arg |  |                         |            |
| M±m                   | 11,63±1,36   | 4,29±0,66               | 4,55±0,79  |
| n                     | 26   | 29                      | 38         |
| Min-Max               | 1,31-24,58   | 1,40-20,24              | 1,37-29,89 |
|                       | P <sub>2</sub> < 0,0001<br>P <sub>3</sub> < 0,0001 |                         |            |

**Примечание.** P – достоверность различий данных по строкам; Min-Max – индивидуальная вариабельность показателя; n – количество обследованных лиц.

**ТАБЛИЦА 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЬНАЯ ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА Gln223Arg ГЕНА LEPR У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ**

|                                  | АБП       | НАЖБП     | Контроль  |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                                  | 1         | 2         | 3         |
| У всех обследованных лиц         |           |           |           |
| Генотипы                         |           |           |           |
| Gln/Gln                          | 0,21 (17) | 0,30 (32) | 0,33 (38) |
| Gln:Arg                          | 0,47 (38) | 0,41 (44) | 0,40 (46) |
| Arg/Arg                          | 0,32 (26) | 0,29 (31) | 0,27 (32) |
| Аллели                           |           |           |           |
| Gln                              | 0,44      | 0,50      | 0,48      |
| Arg                              | 0,56      | 0,50      | 0,52      |
| С концентрацией sIgA < 5,47 мг/л |           |           |           |
| Генотипы                         |           |           |           |
| Gln/Gln                          | 0,19 (5)  | 0,30 (24) | 0,29 (30) |
| Gln:Arg                          | 0,58 (15) | 0,42 (34) | 0,41 (43) |
| Arg/Arg                          | 0,23 (6)  | 0,28 (23) | 0,30 (31) |
| Аллели                           |           |           |           |
| Gln                              | 0,48      | 0,51      | 0,50      |
| Arg                              | 0,52      | 0,49      | 0,50      |
| С концентрацией sIgA > 5,47 мг/л |           |           |           |
| Генотипы                         |           |           |           |
| Gln/Gln                          | 0,22 (12) | 0,35 (8)  | 0,1 (1)   |
| Gln:Arg                          | 0,42 (23) | 0,39 (9)  | 0,3 (3)   |
| Arg/Arg                          | 0,36 (20) | 0,26 (6)  | 0,6 (6)   |
| Аллели                           |           |           |           |
| Gln                              | 0,43      | 0,54      | 0,25      |
| Arg                              | 0,57      | 0,46      | 0,75      |

**Примечание.** В скобках указано количество генотипов.

4,30±0,56 мг/л (n = 23). В таблице 1 представлены результаты определения концентрации sIgA у обследованных лиц с учетом гендерных различий. Они показывают, что пол и ожирение не являются факторами, влияющими на уровень sIgA.

**Содержание sIgA при различных вариантах полиморфизма Gln223Arg гена LEPR**

Содержание sIgA у носителей различных генотипических вариантов полиморфизма Gln223Arg продемонстрировано в таблице 2. В соответствии с показанными данными, ин-

дивидуальная вариабельность показателя sIgA, а также средние значения его концентрации были сходны у носителей всех вариантов генотипов полиморфизма Gln223Arg в группе лиц с АБП. В группе больных с НАЖБП и контроле также не выявлено различий в содержании sIgA у носителей различных генотипических вариантов тестируемого полиморфизма, кроме носителей гетерозиготного варианта Gln223Arg. У последних в группе с НАЖБП содержание sIgA в среднем оказалось выше, чем у носителей Gln223Arg

в контроле. Поэтому был проведен анализ распределения тестируемых генотипов и аллельных частот полиморфизма Gln223Arg гена LEPR у всех обследованных лиц (табл. 3). Искомые аллельные частоты были практически одинаковы во всех обследованных группах как у всех лиц, так и в подгруппах с показателем ssIgA, превышающим верхнюю границу нормы (5,47 мг/л) и находящимся в нормальном диапазоне. Уменьшение частоты Gln аллеля у лиц в группе контроля с концентрацией ssIgA больше 5,47 мг/л не является достоверным отличием от соответствующего показателя у лиц с ssIgA меньше 5,47 мг/л (критерий Фишера равен 0,0584). Таким образом, связи содержания ssIgA с полиморфизмом Gln223Arg гена LEPR у лиц с АБП, НАЖБП и без патологии печени нами не выявлено.

В нашем исследовании впервые проведена оценка уровня сывороточного секреторного иммуноглобулина А и анализ его предполагаемой связи с носительством различных вариантов полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина у больных АБП и НАЖБП и лиц без патологии печени. ssIgA был обнаружен в сыворотке крови у всех обследованных лиц в количестве примерно от 1 мг/л до 25 мг/л, что приблизительно составляет 0,1-0,5% от всей фракции сывороточного IgA, концентрация которого в норме, как известно, варьирует в диапазоне 0,9-4,5 г/л [1]. В среднем в группе с АБП количество ssIgA было в три раза больше, чем в группе с НАЖБП и в контроле, что показано впервые и соответствует данным по увеличению общей фракции сывороточного IgA при алкогольной болезни печени по сравнению с не-

алкогольным стеатозом и фиброзом печени [9]. Выявленное нами повышение уровня сывороточного секреторного IgA при АБП по сравнению с НАЖБП может быть использовано при дифференциальной диагностике данных нозологий (получена приоритетная справка от 17.09.2013 по заявке на изобретение № 2013142521 (065148) Мальцева Н.В., Горбатовский Я.А., Лыкова О.Ф., Морозова А.В., Архипова С.В., Панченко В.А. «Лабораторный способ дифференциальной диагностики алкогольной болезни печени»).

Поиск возможной связи между носительством полиморфизма Gln223Arg в гене рецептора лептина и содержанием сывороточного секреторного иммуноглобулина А как показателя локального гуморального иммунитета при АБП и НАЖБП проведен нами впервые. Он был обусловлен опубликованными результатами, показавшими, что полиморфизм Gln223Arg (Q223R) в гене LEPR влияет на локальный иммунитет кишечника, т.к. усиливает чувствительность носителей мутантного аллеля 223R (223Arg) к кишечному амебиазу [4]. Предполагаемые ассоциации этого полиморфизма с параметрами иммунитета слизистых оболочек, который имеет отношение к патогенезу различных заболеваний, в том числе болезней печени, не были исследованы. Нами не выявлено связи содержания ssIgA с носительством полиморфизма Gln223Arg гена LEPR у лиц с АБП, НАЖБП и без патологии печени. Возможно, полученные данные будут полезны при изучении генетических факторов повышенного риска развития инфекционных поражений слизистых оболочек.

## Список литературы / References

1. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 800 с. Kishkun A.A. *Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki* [Management on laboratory methods of diagnostics]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 800 p.]
2. Кукайн Э.М., Хазенсон Л.Б., Рыбкин М.П., Лосева А.Г., Боброва О.И. Секреторный иммуноглобулин А в сыворотках крови здоровых и больных людей // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 1977. № 8. С. 106-111. Kukayn E.M., Hazenson L.B., Rybkin M.P., Loseva A.G., Bobrova O.I. Sekretornyy immunoglobulin A v syvorotkakh krovi zdorovykh i bol'nykh lyudey [Secretory immunoglobulin A in blood sera of healthy and sick people]. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology*, 1977, no. 8, pp. 106-111].
3. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. М.: Мир, 2000. 592 с. Royst A., Brostoff Dzh., Meyl D. *Immunologiya*. Per. s angl. [Immunology. Engl. Transl.] Moscow: Mir, 2000. 592 p.]
4. Duggal P., Guo X., Haque R., Peterson K.M., Ricklefs S., Mondal D., Alam F., Noor Z., Verkerke H.P., Marie Ch., Leduc Ch.A., Chua Jr.S.C., Myers Jr.M.G., Leibel R.L., Houpt E., Gilchrist C. A., Sher A., Porcella S.F.,

Petri Jr. W.A. A mutation in the leptin receptor is associated with *Entamoeba histolytica* infection in children. *J. Clin. Invest.*, 2011, Vol. 121, no. 3, pp. 1191-1198.

5. Iorio R., Sepe A., Giannattasio A., Cirillo F., Spagnuolo M.I., Franzese A., Fontana S., Aufiero D., Perna F., Vègnente A., Matarese G. Immune phenotype and serum leptin in children with obesity-related liver disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, Vol. 91, no. 1, pp. 341-344.

6. González-Quintela A., Alende M.R., Gamallo R., González-Gil P., López-Ben S., Tom S., Otero E., Torre J.A. Serum immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in chronic hepatitis C. A comparison with non-cirrhotic alcoholic liver disease. *Hepatogastroenterology*, 2003, Vol. 50, no. 54, pp. 2121-2126.

7. Okamatsu Y., Matsuda K., Hiramoto I., Tani H., Kimura K., Yada Y., Kakuma T., Higuchi S., Kojima M., Matsuishi T. Ghrelin and leptin modulate immunity and liver function in overweight children. *Pediatr. Int.*, 2009, Vol. 51, no. 1, pp. 9-13.

8. Tomita K., Teratani T., Yokoyama H., Suzuki T., Irie R., Ebinuma H., Saito H., Hokari R., Miura S., Hibi T. Serum immunoglobulin concentration is an independent predictor of liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis before the cirrhotic stage. *Dig. Dis. Sci.*, 2011, Vol. 56, no. 12, pp. 3648-3654.

9. van de Wiel A., van Hattum J., Schuurman H.J., Kater L. Immunoglobulin A in the diagnosis of alcoholic liver disease. *Gastroenterology*, 1988, Vol. 94, no. 2, pp. 457-462.

Medical Immunology/Meditsinskaya Immunologiya  
2014, Vol. 16, No 5, pp. 465-472

ORIGINAL ARTICLES

## SERUM SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A AND Gln223Arg POLYMORPHISM OF THE LEPR GENE IN ALCOHOLIC AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASES

Mal'tseva N.V., Lykova O.F., Morozova A.V., Arkhipova S.V., Gorbatovskii Ya.A.

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

**Abstract.** Level of serum secretory immunoglobulin A was investigated in alcoholic liver disease (ALD, 59 men and 23 women) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD, 17 men and 93 women). The data were compared with those of persons without liver pathology (control group, 43 men and 73 women). Moreover, we studied possible associations between ssIgA level and Gln223Arg polymorphism of the LEPR gene. Immunological and DNA diagnostics was performed by means of, respectively, ELISA and allele-specific polymerase chain reaction. We have found that the average level of ssIgA was three times higher in ALD group ( $11.45 \pm 0.82$  mg/l), than in the NAFLD group ( $4.35 \pm 0.35$  mg/l) or in controls ( $3.60 \pm 0.29$  mg/l). SsIgA concentration did not depend on adiposity and gender. The ssIgA concentration proved to be increased in Gln223Arg heterozygotes with NAFLD, when compared with controls. However, the frequency of 223Arg and 223Gln alleles was virtually equal in all observed groups with above-normal concentration of ssIgA, as compared to a sub-group with normal ssIgA concentration. Hence, we have not revealed any significant association between Gln223Arg polymorphism of LEPR and ssIgA level. The data obtained will be useful for studying genetic risk factors in development of infectious mucosal lesions. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 5, pp 465-472)

**Keywords:** serum secretory IgA, LEPR gene polymorphism, hepatic disorders

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-465-472>

### Authors:

Mal'tseva N.V., PhD, MD (Biology), Chief, Research Laboratory of Molecular Biology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

Lykova O.F., PhD (Biology), Leading Research Associate, Research Laboratory of Molecular Biology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

Morozova A.V., PhD Candidate, Department of Therapy, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

Arkhipova S.V., PhD (Medicine), Research Laboratory of Biochemistry, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

Gorbatovskii Ya. A., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Department of Therapy, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

**Address for correspondence:**

Mal'tseva Nina V.

PhD, MD, Chief, Research Laboratory of Molecular Biology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine  
654005, Russian Federation, Novokuznetsk, Stroitelei av., 5.

Phone: 7 (3843) 45-56-41.

Fax: 7 (3843) 45-42-19.

E-mail: ninamaltseva@nm.ru

Received 26.03.2014

Accepted 26.12.2014