

Чесебиева Сусанна Темировна

канд. социол. наук, доцент

ФГБОУ ВО «Майкопский государственный

технологический университет»

г. Майкоп, Республика Адыгея

ИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА КАК СЛЕДСТВИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ

***Аннотация:** в представленной работе автором рассмотрены некоторые иммунные заболевания человека в следствие дефекта фагоцитов, вызванного хромосомными мутациями.*

***Ключевые слова:** иммунные заболевания, генетические мутации, фагоциты.*

Адекватное функционирование иммунной системы очень важно для поддержания жизнедеятельности человека. Различные звенья этой системы работают слаженно в организме посредством сложных механизмов на уровне межклеточных взаимодействий, поэтому нарушение одного из звеньев системы способно привести к дисфункции иммунной системы в целом [1].

Исходя из этого, нарушения системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких ее компонентов обозначают как иммунные заболевания (иммунодефицитные состояния) человека, обусловленные генетическими мутациями.

Среди множества наследственных форм иммунных заболеваний людей достаточно распространенными являются дефекты фагоцитов, обусловленные хромосомными мутациями, что является основой при следующих наследственных синдромах [3].

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ).

Возникновение болезни вызвано дефектом внутриклеточного нарушения фагоцитированных микроорганизмов в следствии недостаточного образования супероксидных радикалов, синглетного кислорода, а также перекиси водорода.

Почти в 60% случаев болезнь наследуется сцеплено с X-хромосомой, в 40% – аутосомно-рецессивно.

В форме ХГБ сцепленной с полом изменения расположены в Хр21, что вызывает дефект белка 91kDa мембранного компонента цитохрома b558, с которым взаимодействует НАДФ-оксидаза. Этот фермент осуществляет важную роль в образовании бактерицидных активных форм кислорода, недостаток которых вызывает уменьшение скорости процессов ликвидации поглощенных фагоцитом микроорганизмов.

Подобный дефект можно наблюдать и при аутосомно-рецессивной форме патологии, вызванной с нехваткой либо цитозольного компонента (белка 22 kDa) цепи цитохрома b558, либо одного из двух белков Р47 и Р67 (хромосомы 1, 7, 16, 21 и др.). В следствие этого, изменяется синтез перекиси водорода и супероксиданиона кислорода, а также уменьшается кислородзависимая бактерицидная активность фагоцитов.

Эта патология проявляется у людей лимфаденитом, стоматитом и гингивитом. У людей образуются хронические гранулемы, в частности, в печени, легких, коже и лимфоузлах.

Синдром Шедьяка-Хигаси (Шедьяка-Штайнбринка-Хигаси).

К болезни приводит мутация гена, локализованного в 1-й хромосоме. В этом случае возникает блокада пролиферации миелостволовой клетки. Он обладает комбинированным характером, что может проявляться снижением функциональной активности фагоцитоза, гипогаммаглобулинемией, нейтропенией, а также тромбоцитопенией.

Патология фагоцитоза в существенной мере обусловлена нарушением полимеризации микротрубочек образующих цитоскелет лейкоцитов, что вызывает замедление подвижности и хемотаксиса лейкоцитов, формирования в них фаголизосом, кроме того, оно взаимосвязано с уменьшением активности миелопероксидазы и внутриклеточной бактерицидности.

Симптоматически данное заболевание характеризуется частыми инфекциями, в особенности тяжелыми повторными гнойными болезнями стрептококковой и стафилококковой природы. Также может наблюдаться гепатоспленомегалия и лимфаденопатия.

Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы нейтрофилов.

Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа считается важной составляющей гексозного монофосфатного шунта. При патологии, обусловленной мутацией гена G6PD нейтрофилов, расположенного на X-хромосоме, возникает недостаток глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, который вызывает снижение продукции НАДФ и, следовательно, приводит к нарушению синтеза супероксида. В следствие этого тормозится киллинг и уменьшается переваривающая способность нейтрофилов. При недостатке глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы лейкоциты не могут уничтожать внутриклеточные микробы, которые синтезируют каталазу.

Болезнь клинически проявляется подобно ХГБ, однако, она наблюдается в более старшем возрасте, кроме того, возникает гемолитическая анемия, взаимосвязанная с уменьшением этого фермента в эритроцитах.

Следует отметить, что эффективная работа анатомических и фагоцитарного барьеров на молекулярном уровне в основном обеспечивается за счет рецепторов наследственного иммунитета, локализованных на фагоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках [2]. Среди них наибольшее значение отводят Toll-подобным рецепторам (TLRs), дефекты в которых снижают уровень иммунной защиты организма.

Основными причинами, вызывающими нарушения функции TLRs можно считать следующие:

- мутации в генах TLRs;
- полиморфизм генов, которые кодируют TLRs;
- мутации факторов системы передачи сигнала с TLRs.

Мутации TLRs.

На данный момент у человека хорошо описаны 2 мутации гена TLR4 (Asp299Gly и Thr399Ile). Именно с их возникновением связывают отсутствие

адекватного уровня иммунного ответа на ЛПС *in vivo* и *in vitro*. В частности, у маленьких детей мутации генов Asp299Gly и Thr 399Ie взаимосвязаны с очень большим риском возникновения тяжелого бронхолита, обусловленного RS-вирусом, и повышенной реактивностью к менингококковым инфекциям. Считается, что мутации генов TLR4 (TLR4–896G) и CD14 (CD14–159T) вызывают у недоношенных детей сепсис [4].

Полиморфизм TLRs.

Под полиморфизм генов понимают то, что с одного и того же участка гена возможно скопировать несколько копий одного и того же белка, которые структурно различаются между собой. При этом возникает ситуация, что определенная часть копий не способна к активности или может осуществлять противоположную функцию. В ситуации с TLRs полиморфизм способен вызывать нарушение распознавания инфекционных факторов и дисбаланс в работе системы врожденного иммунитета, что в результате будет способствовать увеличению чувствительности организма к инфекциям и развитию хронических воспалительных болезней.

Одним из наиболее исследованных вариантов TLRs-полиморфизма считается TLR4 (Asp299Gly), который сильно взаимосвязан с возникновением системного кандидоза, а также гематогенного остеомиелита. Полиморфизм TLR2 (Arg32Gln) тесно взаимосвязан с рецидивирующими инфекционными заболеваниями дыхательных путей у детей, а полиморфизм TLR2 (Arg753Gln) характеризуется у людей стафилококковым сепсисом. Полиморфные варианты генов TLR2 (16934TA/AA) и TLR2 (753ArgGln/GlnGln) повышают количество преждевременных родов у женщин [4].

Следует отметить, что некоторые исследователи не обнаружили корреляционных связей между полиморфизмом и/или мутациями в генах TLR4 (Asp299Gly), TLR2 (Arg753Gln) и повышением количества инфекционных заболеваний. В частности, не было обнаружено взаимосвязи между полиморфизмом гена TLR2 и воспалительным процессом, который был вызван *St. aureus*, также

не было выявлено ассоциаций у недоношенных детей между генетическим полиморфизмом TLR4 и возникновением некротического энтероколита [4].

Мутации факторов системы передачи сигнала с TLRs.

В последнее время появляется информация о генетических патологиях на уровне разных составляющих сигнальных путей. В частности, врожденный недостаток IRAK4 (протеинкиназа, входящая в систему передачи сигнала с TLRs) тормозит активацию фактора транскрипции (NF- κ B), в результате этого нарушается синтез цитокинов. У детей, имеющих такой генетический дефект, с самого раннего возраста возникают разные пиогенные инфекции, которые вызываются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* [4].

Таким образом, генетические мутации оказывают значительное влияние на функционирование составных частей и в целом иммунной системы человека. Поэтому своевременное и целенаправленное обследование людей с характерной симптоматикой с использованием иммуногенетических методов позволит поставить правильный диагноз и выбрать стратегию адекватной реабилитации больных людей, предотвращения их инвалидизации и смертности.

Список литературы

1. Грабовой А.Н. Основы морфологической диагностики нейроэндокринных опухолей // Клиническая онкология. – 2011. – №1 (1). – С. 102–104.
2. Кокряков В.Н. Очерки о врождённом иммунитете. – СПб.: Наука, 2006. – 261 с.
3. Литвицкий П.Ф. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Ч. 3 / П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8. – №3. – С. 54–65.
4. Толстомятова М.А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М.А. Толстомятова, Г.А. Буслаева, И.Г. Козлов // Педиатрия. – 2009. – Т. 87. – №1. – С. 115–120.