

Сутягин В.В.¹, Мека-Меченко Т.В.², Ковалева Г.Г.², Бердибеков А.Т.¹

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БОЛЬШОЙ ПЕСЧАНКИ К ВОЗБУДИТЕЛЮ ЧУМЫ

¹ РГУ «Талдыкорганская противочумная станция»

(004000, г. Талдыкорган, ул. Тауелсиздик, 104, Казахстан)

² РГП на ПХВ «Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева»

(0500054, г. Алматы, ул. Капальская, 14, Казахстан)

Чувствительность большой песчанки к возбудителю чумы генетически детерминирована. Однако информации о вовлечённых генах и их влиянии на этот признак в литературе недостаточно. Хотя чувствительность песчанок к чумному микробу может зависеть от множества генов, данный признак можно описать с помощью моногенной модели наследования с одним геном. Помимо генетической составляющей на признак чувствительности большой песчанки к инфекции могут влиять другие модифицирующие факторы биотической и абиотической природы.

Целью работы являлась оценка роли генетических и модифицирующих факторов в варьировании чувствительности большой песчанки к возбудителю чумы. Для этого использовался однофакторный дисперсионный анализ. Силу влияния интенсивности эпизоотий чумы на чувствительность рассчитывали по методу Плохинского. В результате установлено, что примерно около $87 \pm 3,9\%$ от общего варьирования признака чувствительности обусловлено его генетической составляющей и около 13% приходится на долю других воздействующих на признак (модифицирующих) факторов. Сделан вывод, что пока в работах по изучению чувствительности грызунов не доказано влияние на этот признак факторов регуляции иммунного ответа (специфичных в отношении конкретных антигенов), необходимо говорить об общей инфекционной чувствительности грызунов к инфекциям, на примере возбудителя чумы.

Ключевые слова: большая песчанка, *Yersinia pestis*, инфекционная чувствительность

Для цитирования: Сутягин В.В., Мека-Меченко Т.В., Ковалева Г.Г., Бердибеков А.Т. Генетическая составляющая чувствительности большой песчанки к возбудителю чумы. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 27-30, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.4.

GENETIC COMPONENT OF GREAT GERBIL'S SUSCEPTIBILITY TO PLAGUE INFECTION

Sutyagin V.V.¹, Meka-Mechenko T.V.², Kovaleva G.G.², Berdibekov A.T.¹

¹ Taldykorgan Antiplague Station

(ul. Tauelsizdik 104, Taldykorgan 004000, Kazakhstan)

² Kazakh Scientific Center for Quarantine and zoonotic infections named after M. Aikimbayev

(ul. Kapalskaya 14, Almaty 0500054, Kazakhstan)

The susceptibility of the great gerbil to the causative agent of plague is genetically determined. However, there is not enough information on the involved genes and their effect on this feature in the literature. Although the sensitivity of gerbils to plague microbe may depend on many genes, this feature can be described using a monogenic model of inheritance with one gene. In addition to the genetic component, other modifying factors of biotic and abiotic nature may influence the sensitivity of a great gerbil to infection.

The aim of the work was to evaluate the role of genetic and modifying factors in the variation of the sensitivity of the great gerbil to the causative agent of plague. For this, a one-factor analysis of variance was used. The strength of the effect of the intensity of plague epizootics on sensitivity was calculated by the method of Plokhinsky. As a result, it was found that approximately $87 \pm 3.9\%$ of the total variation of the sensitivity sign is due to its genetic component and about 13% to the share of other factors affecting the characteristic (modifying factors). The conclusion is made that while in studies on the sensitivity of rodents the effect on regulation of the immune response (specific for specific antigens) has not been demonstrated, it is necessary to talk about the general infectious sensitivity of rodents to infections, for example, the causative agent of plague.

Key words: great gerbil, *Yersinia pestis*, infectious sensitivity

For citation: Sutyagin V.V., Meka-Mechenko T.V., Kovaleva G.G., Berdibekov A.T. Genetic component of great gerbil's susceptibility to plague infection. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 27-30, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.4.

Способность чумного микроба (*Yersinia pestis*) вызывать специфический инфекционный процесс у большой песчанки (*Rhombomys opimus* Lichtenstein, 1823) обусловлена инфекционной чувствительностью этих грызунов. К настоящему времени накопилось довольно много публикаций по исследованию феноменов чувствительности и резистентности, как отдельных особей большой песчанки (БП), так и их популяций к возбудителю чумы. Известно, что инфекционная чувствительность – показатель нестабиль-

ный, то есть отличается изменчивостью. Выделяют изменчивость чувствительности индивидуальную, внутрипопуляционную, межпопуляционную (географическую), внутривидовую и межвидовую. Имеющиеся факты значительных и резких внутривидовых различий в инфекционной чувствительности к чуме у ряда популяций грызунов-носителей возбудителя, свидетельствует скорее о популяционной (а не видовой) распространённости отдельных детерминант резистентности [8].

Не вызывает сомнения, что признак чувствительности БП к инфекционному агенту генетически детерминирован и относится к так называемым количественным признакам. Генетические основы его точно неизвестны, а информация о вовлечённых генах, их действии на этот признак отсутствует или недостаточна. На количественные признаки, по-видимому, влияют многие гены, то есть эти признаки полигенны. Простейшая теория количественной генетики предполагает, что все гены вносят равный вклад в развитие признака. Однако детальный генетический анализ показывает, что относительно малое число генов оказывает значительное влияние, и большое количество генов оказывает незначительное влияние на признак. Иногда их называют главные (мажорные) гены и второстепенные (минорные) гены соответственно [9].

Э.Х. Гинзбург с соавт. [1, 2] также утверждают, что число генов, которые оказывают влияние на количественные признаки, невелико (максимум 4–6). У таких генов обычна иерархия по вкладам в значение контролируемого признака. То есть на количественную величину признака один какой-либо ген влияет в большей степени, а остальные гены – соответственно далее по убыванию. Отсюда авторы делают вывод о возможном и даже необходимом описании количественных признаков не с помощью полигенной модели, а используя обычную олигогенную или даже моногенную модель наследования с одним геном.

М.И. Леви [5] изучил уровень резистентности у родительского поколения полуденной песчанки правого (Прикаспийский песчаный природный очага чумы) и левого (Волго-Уральский песчаный природный очаг чумы) берега реки Волга, а также их потомков от смешанного скрещивания первого и второго поколений. Автором было установлено, что LD_{50} у потомства имела примерно среднее значение между LD_{50} для правобережных песчанок и LD_{50} для левобережных. Изучение возникновения бактериемии носило аналогичный характер. Таким образом, смешение генетического материала обеих популяций полуденной песчанки приводит к появлению у потомства свойств, характерных для обеих родительских популяций. Отсюда нами сделан вывод, что здесь наблюдается эффект промежуточного доминирования или аддитивное действие генов, когда относительная

приспособленность гомозигот A_1A_1 и A_2A_2 равна 1 и 1–s соответственно, а приспособленность гетерозигот A_1A_2 равна $1-s/2$. Мы считаем, что подобный вывод можно применить и к ближайшим родственникам полуденной песчанки – большой песчанке.

Известно, что относительная приспособленность особей в популяции зависит не только от конкретных генотипов, но и от условий окружающей среды. В одних условиях относительная приспособленность данного генотипа может быть высокой, а в других – низкой. На относительную приспособленность могут оказывать влияние как абиотические факторы среды (температура, влажность, тип почвы и т.д.), так и биотические факторы (межвидовая конкуренция, хищники или жертвы и т.д.).

Однако в какой степени чувствительность песчанок к *Y. pestis* зависит от генотипа грызунов, а в какой – от внешних модифицирующих факторов, в настоящее время неизвестно.

Целью настоящей работы являлось определение доли генетической составляющей варьирования признака чувствительности БП к чумному микробу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первичные данные, необходимые для расчётов, взяты из работы Ю.З. Ривкуса с соавт. [7], изучавших чувствительность к чуме больших песчанок Северных Кызылкумов в разные фазы эпизоотического процесса. Авторы обнаружили наличие корреляции между изменениями чувствительности зверьков к чуме и интенсивностью эпизоотий в районе Староречий (куда входят, в том числе и окрестности колодца Карабаскуприк) (табл. 1).

Данные фенотипы на протяжении изучаемого времени обитали в трёх разных условиях: 1) осень 1961 г. – весна 1962 г. – на территории протекали интенсивные эпизоотии чумы; 2) осень 1963 г. – осень 1964 г. – локальные эпизоотии; 3) весна 1965 г. – спорадические случаи чумы у грызунов.

Для изучения силы влияния изучаемого фактора (интенсивности эпизоотий чумы) на признак, характеризующий популяцию (частота фенотипов), мы использовали однофакторный дисперсионный анализ. Силу его влияния на данный признак рассчитывали методом Плохинского [4].

Таблица 1
Чувствительность к чуме больших песчанок Северных Кызылкумов, заражённых с помощью блох
(данные Ю.З. Ривкуса с соавт., 1973).

Sensitivity to plague of great gerbils of Northern Kyzylkum, infected with fleas
(data by Y.Z. Rivkus et al., 1973)

Table 1

| Место вылова | Время заражения | Число грызунов | | | |
|--|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------|----------------|
| | | в опыте | не заразившихся | заразившихся, но выживших | павших от чумы |
| Колодец Карабаскуприк (участок Староречий) | Осень 1961 г. | 29 | 6 | 8 | 15 |
| | Весна 1962 г. | 58 | 12 | 22 | 24 |
| | Осень 1963 г. | 31 | 6 | 8 | 17 |
| | Весна 1964 г. | 31 | 6 | 11 | 14 |
| | Осень 1964 г. | 64 | 13 | 20 | 31 |
| | Весна 1965 г. | 44 | 5 | 20 | 19 |

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Все особи, входящие в Карабаскуприкскую популяцию песчанок, нами условно были разделены на три фенотипа: 1) высоко резистентный фенотип – не заразившиеся особи, обозначим их условно через генотип A_1A_1 ; 2) фенотип со средним уровнем резистентности – заразившиеся, но выжившие грызуны, генотип A_1A_2 ; 3) фенотип, имеющий низкий уровень резистентности, – павшие от чумы БП, генотип A_2A_2 .

Для проведения однофакторного дисперсионного анализа первичные данные сгруппировали следующим образом (табл. 2).

Дисперсию рассчитывали по формуле:

$$H = \sum x_i^2 / N, \quad (1)$$

С последующим определением девиант – общей, факториальной и остаточной.

Степени свободы для общей, факториальной и остаточной дисперсии равны, соответственно, 8, 2 и 6.

Отсюда значения факториальной и остаточной дисперсий равны: $s_A^2 = 0,065$ и $s_e^2 = 0,003$.

Отношение межгрупповой дисперсии (факториальной) к внутригрупповой (остаточной) дисперсии служит критерием оценки влияния регулируемых факторов на результативный признак, то есть:

$$F = s_A^2 / s_e^2, \quad (2)$$

$$F = 0,065 / 0,003 = 21,7.$$

Поскольку F больше F_{st} , найденной по специальной таблице ($21,7 > 5,14$), при уровне значимости $\alpha = 1\%$, влияние уровня интенсивности эпизоотического процесса на изменение наблюдаемых частот генотипов считается статистически значимым.

После того как достоверно установлено действие фактора на признак, можно измерить силу его влияния на данный признак (методом Плохинского):

$$h_x^2 = D_A / D_y, \quad (3)$$

$$h_x^2 = 0,13 / 0,15 = 0,87,$$

с ошибкой: $S_{h_x^2} = 0,039$.

Это означает, что примерно около $87 \pm 3,9\%$ от общего варьирования признака чувствительности обусловлено его генетической составляющей и около 13% приходится на долю других воздействующих на признак (модифицирующих) факторов.

У млекопитающих, как было сказано выше, чувствительность к чуме и другим бактериальным инфекциям может определяться, по-видимому, не множеством разных генетических детерминант, а только небольшим количеством генов, один или несколько из которых выполняют главную роль в противодействии микроорганизма разным инфекционным агентам.

Известно, что генетический контроль иммунного ответа включает в себя два основных компонента: комплекс факторов, обуславливающих состояние иммунной системы, и звено регуляции иммунного ответа. Факторы первой группы не зависят от специфичности антигенов, на которые предстоит отреагировать организму. К ним относятся, в том числе, и гены, контролирующие активность макрофагов. Факторы второй группы, как правило, специфичны в отношении конкретных антигенов (или определённых групп антигенов) [10]. Следовательно, при описании работ по исследованию чувствительности и/или резистентности грызунов к чумному микробу, пока не доказано влияние на признак чувствительности особей к чуме факторов второй группы, правильнее говорить об изучении общей инфекционной чувствительности грызунов к инфекциям, на примере возбудителя чумы.

В подтверждение данного предположения можно привести работу Т.А. Новиковой [6], где приводятся данные, показывающие, что уровень чувствительности песчанок с энзоотичной по чуме территории к чумному микробу оказался выше, чем у песчанок, выловленных из неэнзоотичных мест. Этот факт, возможно, говорит о том, что на неэнзоотичной по чуме территории среди популяций песчанки с высокой интенсивностью циркулировали другие инфекции, и отбор среди песчанок проходил по генам, контролирующим факторы первой группы.

Устойчивость популяции песчанок к возбудителям инфекционных заболеваний, в том числе к возбудителю чумы, является важнейшим приспособительным признаком, который подчиняется закону «генетического гомеостаза». Генетический гомеостаз может быть определён как свойство популяции, балансировать свой генетический состав и противостоять неожиданным изменениям [3]. В ходе эволюции у популяций большой песчанки выработалась адаптивная норма

Таблица 2

Данные для проведения дисперсионного анализа

Table 2

Data for the analysis of variance

| Интенсивность эпизоотии | Частоты генотипов | | | Суммы |
|-------------------------|-------------------|----------|----------|----------------------------|
| | A_1A_1 | A_1A_2 | A_2A_2 | |
| Интенсивные | 0,2 | 0,35 | 0,45 | $a = 3$ |
| Локальные | 0,2 | 0,31 | 0,49 | |
| Спорадические случаи | 0,11 | 0,46 | 0,43 | |
| N | 3 | 3 | 3 | $N = 3$ |
| 1 | 0,51 | 1,12 | 1,37 | $\sum x_i = 3$ |
| $(\sum x_i)^2$ | 0,26 | 1,25 | 1,88 | $\sum (\sum x_i)^2 = 3,39$ |
| $\sum x_i^2$ | 0,09 | 0,43 | 0,63 | $\sum x_i^2 = 1,15$ |

устойчивости к заболеваемости чумой, к которой популяция стремится вернуться после прекращения воздействия естественного отбора (эпизоотии чумы).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научного сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Гинзбург Э.Х. Генетическое описание наследования количественных признаков. Сообщение I. О необходимости и конструктивности полигенной модели // Генетика. – 1982. – Т. XVIII. – С. 1334–1341.
Ginzburg EK. (1992). Genetic description of the inheritance of quantitative traits. Message I. On the necessity and constructivity of the polygenic model [Geneticheskoe opisanie nasledovaniya kolichestvennykh priznakov. Soobshchenie I. O neobkhodimosti i konstruktivnosti poligennoy modeli]. *Genetika*, XVIII, 1334–1341.
2. Гинзбург Э.Х., Никоро З.С. Генетическое описание наследования количественных признаков. Сообщение II. Полигенная или олигогенная модели? // Генетика. – 1982. – Т. XVIII. – С. 1343–1352.
Ginzburg EK, Nikoro ZS. (1992). Genetic description of the inheritance of quantitative traits. Communication II. Polygenic or oligogenic model? [Geneticheskoe opisanie nasledovaniya kolichestvennykh priznakov. Soobshchenie II. Poligennaya ili oligogennaya modeli?]. *Genetika*, XVIII, 1343–1352.
3. Картавцев Ю.Ф. Молекулярная эволюция и популяционная генетика. – Владивосток: Изд-во ДГУ, 2008. – С. 176.
Kartavtsev YuF. (2008). Molecular evolution and population genetics [Molekulyarnaya evolyutsiya i populyatsionnaya genetika]. Vladivostok, 176.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия: учебное пособие для биологов специальных вузов. – М., 1990. – С. 352.
Lakin GF. (1990). Biometrics: a textbook for biologists of special universities [Biometriya: uchebnoe posobie dlya biologov spetsial'nykh vuzov]. Moskva, 352.

Сведения об авторах Information about the author

Сутягин Виталий Владимирович – заведующий лабораторией экстренной диагностики карантинных и особо опасных инфекций (ПЦР и ИФА), РГУ «Талдыкорганская противочумная станция» (004000, Республика Казахстан, г. Талдыкорган, ул. Тауелсиздик, 104; тел. (7282) 30-84-64; e-mail: vit197803@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-2152-1609>

Sutyagin Vitaliy Vladimirovich – Head of the Laboratory of Emergency Diagnostics of Quarantine and Highly Infectious Diseases (PCR and ELISA), Taldykorgan Anti-Plague Station (004000, Republic of Kazakhstan, Taldykorgan, ul. Tauelsizdik, 104; tel. (7282) 30-84-64; e-mail: vit197803@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-2152-1609>

Мека-Меченко Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций имени М. Айкимбаева (050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Капальская, 14; тел. (7272) 23-38-30; e-mail: tmeka-mechenko@kscqzd.kz)

Meka-Mechenko Tatyana Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Chief Research Officer, Kazakh Scientific Center for Quarantine and zoonotic infections named after M. Aikimbayev (050054, Republic of Kazakhstan, Almaty, ul. Kapalskaya, 14; tel. (7272) 23-38-30; e-mail: tmeka-mechenko@kscqzd.kz)

Ковалева Галина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, начальник отдела биолого-технологического контроля Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: gkovaleva@kscqzd.kz)

Kovaleva Galina Gennadyevna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Control Department, Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonotic Infections named after M. Aikimbayev (e-mail: gkovaleva@kscqzd.kz)

Бердибеков Алмас Токтамысович – руководитель РГУ «Талдыкорганская противочумная станция» (e-mail: tpcstald@mail.ru)
Berdibekov Almas Toktamysovich – Head of Taldykorgan Anti-Plague Station (e-mail: tpcstald@mail.ru)

5. Леви М.И., Зинин П.И., Штельман А.И., Ширяев Д.Т., Миронов Н.П., Чикриз Ф.Д. Наследование резистентности к чуме у полуденных песчанок // Тезисы докладов Научной конференции по природной очаговости и профилактике чумы и туляремии. – 1962. – С. 96–98.

Levi MI, Zinin PI, Shtel'man AI, Shiryayev DT, Mironov NP, Chikrizov FD. (1962). Inheritance of resistance to plague in the midday gerbils [Nasledovanie rezistentnosti k chume u poludennykh peschanok]. *Tezisy dokladov Nauchnoy konferentsii po prirodnoy ochagovosti i profilaktike chumy i tulyareмии*, 96–98.

6. Новикова Т.А., Свиридов Г.Г., Решетникова П.И., Куницкий В.Н., Давыденко Л.Ш., Марусенко К.Д. Чувствительность к чуме больших песчанок из энзоотичных и неэнзоотичных мест // Материалы VII научной конференции противочумных учреждений Средней Азии и Казахстана. – 1971. – С. 151–152.

Novikova TA, Sviridov GG, Reshetnikova PI, Kunitskiy VN, Davydenko LSh, Marusenko KD. (1971). Sensitivity to plague of great gerbils from enzootic and non-enzootic places [Chuvstvitel'nost' k chume bol'shikh peschanok iz enzootichnykh i neenzootichnykh mest]. *Materialy VII nauchnoy konferentsii protivochumnykh uchrezhdeniy Sredney Azii i Kazakhstana*, 151–152.

7. Ривкус Ю.З., Островский И.Б., Мельников И.Ф., Дятлов А.И. О чувствительности к чуме больших песчанок из Северных Кызылкумов // Проблемы особо опасных инфекций. – 1973. – С. 37–42.

Rivkus YuZ, Ostrovskiy IB, Mel'nikov IF, Dyatlov AI. (1973). On the sensitivity to plague of great gerbils from the Northern Kyzylkum [O chuvstvitel'nosti k chume bol'shikh peschanok iz Severnykh Kyzylkumov]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*, 37–42.

8. Слудский А.А. Эпизоотология чумы (обзор исследований и гипотез). Часть 1. – Саратов, 2014. – С. 313.

Sludskiy AA. (2014). Epizootology of the plague (a review of research and hypotheses). Part 1 [Epizootologiya chumy (obzor issledovaniy i gipotez). Chast' 1]. Saratov, 313.

9. Хедрик Ф. Генетика популяций. – М., 2003. – С. 588.
Khedrik F. (2003). Genetics of populations [Genetika populyatsiy]. Moskva, 588.

10. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М., 1999. – С. 607.

Yarilin AA. (1999). Fundamentals of Immunology [Osnovy immunologii]. Moskva, 607.