УДК: 616.-056.3-097:612.017.1

АССОЦИАЦИЯ АНТИГЕНОВ ЛОКУСОВ HLA-A И HLA-B С УРОВНЕМ ОБЩЕГО IGE У БОЛЬНЫХ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Шамгунова Б.А., Заклякова Л.В., Левитан Б.Н.

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Астрахань, Россия, e-mail: beas2@yandex.ru

Распределение частот антигенов HLA I класса локусов A и B изучено у 65 больных пыльцевой аллергией русской национальности. Установлено значимое повышение частоты встречаемости антигена HLA-A19 у больных пыльцевой аллергией с высоким уровнем общего IgE по сравнению с контрольной группой. По сравнению с контрольной группой низкий уровень продукции общего IgE ассоциирован с антигеном HLA-A3 и гомозиготностью по локусу B. Выявлено значимое снижение встречаемости антигена B14 и гаплотипических сочетаний A2-B8, A9-B7 у больных пыльцевой аллергией с низким уровнем продукции общего IgE по сравнению с «высокими» IgE-ответчиками. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют предполагать, что гены HLA I класса локусов A и B вовлечены в контроль продукции общего IgE.

Ключевые слова: пыльцевая аллергия, общий IgE, антигены, HLA-A, HLA-B.

ASSOCIATION OF HLA-A AND HLA-B LOCI ANTIGENS WITH TOTAL IGE LEVEL IN PATIENTS WITH POLLEN ALLERGY

Shamgunova B.A., Zaklyakova L.V., Levitan B.N.

Astrakhan state medical academy, Astrakhan, Russia, e-mail: beas2@yandex.ru

The distribution of HLA I (A and B) locus antigens frequencies have been studied in 61 Russian patients with pollen allergy. The antigen frequency of A19 was significantly higher in patients with high total IgE level than those in normal controls. HLA-A3 and HLA-B homozygosity were associated with low total IgE level than those in normal controls. The antigen frequency of HLA-B14 and haplotype frequencies of HLA-A2-B8 and HLA-A9-B7 were significant higher among patients with low total IgE levels than patients with high total IgE levels. The data of this study suggest that HLA I genes and haplotypes may play an important role in regulation of total IgE production.

Key words: pollen allergy, total IgE, HLA, antigens, HLA-A, HLA-B.

Аллергические заболевания (АЗ), как правило, сопровождаются повышением общего уровня сывороточного IgE. Нередко уровень общего IgE коррелирует с тяжестью атопического заболевания [5]. Так, по данным некоторых исследователей, у больных бронхиальной астмой общий уровень реагиновых антител в несколько раз выше, чем у пациентов, страдающих аллергическим ринитом [1; 2; 6]. Регуляция синтеза IgE довольно сложный и до конца не изученный процесс. Видимо, за продукцию общего IgE и специфических IgE отвечают разные генетические структуры [5]. Среди генов, контролирующих продукцию специфических IgE, главная роль отводится аллелям HLA II класса [2; 3; 8]. Связь генов HLA I класса с реагинами не столь очевидна [7]. До сих пор

неясно, существует ли связь между общим уровнем IgE и системой HLA. В настоящее время интенсивно ведутся исследования, направленные на идентификацию генов, ассоциированных с продукцией общего и специфических IgE [2; 3; 4; 8].

Целью нашего исследования было обнаружение ассоциативных связей между продукцией общего IgE у больных пыльцевой аллергией (ПА) представителей русской этнической группы Астраханской области и антигенами HLA I класса.

Материал и методы. Распределение HLA-антигенов локусов A и B было изучено у 65 больных ПА. Контрольную группу составили 200 здоровых доноров-астраханцев русской национальности. Общая группа больных ПА была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу вошли 42 человека, у которых общий уровень IgE превысил нормальное значение (100 МЕ/мл). Вторую подгруппу составили больные ПА (23 человека) с общим уровнем IgE менее 100 МЕ/мл. В качестве контрольных значений использовались результаты типирования 200 здоровых доноров-астраханцев русской национальности.

У всех пациентов было проведено аллергологическое обследование, которое включало: сбор подробного аллергологического анамнеза, кожное аллергологическое тестирование, определение общего IgE в сыворотке крови.

Кожное тестирование осуществлялось при помощи скарификационных кожных проб с водно-солевыми экстрактами аллергенов из пыльцы растений производства ФГУП НПО «Аллерген» (г. Ставрополь) в период ремиссии ПА вне сезона цветения аллергенных растений. В 1 мл водно-солевого экстракта каждого аллергена содержалось 10000 PNU. Диагностический набор включал 23 пыльцевых аллергена: лещина, ольха, дуб, береза, ясень, клен, тимофеевка, овсяница, ежа, рожь, мятлик, райграс, лисохвост, пырей, кукуруза, конопля, полевица, одуванчик, лебеда, амброзия, подсолнечник, полынь, циклахена. Кожное тестирование проводилось в период ремиссии заболевания вне сезона цветения растений.

У всех обследованных был определен общий уровень IgE в сыворотке крови методом одностадийного твердофазного иммуноферментного анализа (ИммуноФА-IgE, ЗАО «НВО Иммунотех», г. Москва). Общий уровень IgE считался повышенным при его значениях выше 100 МЕ/мл.

Серологическое типирование антигенов HLA локусов A и B осуществлялось путём исследования лимфоцитов периферической крови с помощью лимфоцитотоксической реакции. В основе лимфоцитотоксического теста лежит реагирование лимфоцитов периферической крови индивидуума, имеющих определенные антигены, с антителами соответствующей специфичности. Идентификацию антигенов HLA I класса проводили с

использованием HLA-типирующих сывороток производства ЗАО «Межрегиональный центр иммуногенетики и гистотипирующих реагентов «Гисанс» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Статистическую оценку значимости различий частот встречаемости антигенов и их гаплотипов проводили с использованием критерия χ^2. Относительный риск (RR) вычисляли по формуле Haldane. При RR>1 определяли показатель этиологической фракции (EF). При RR<1 использовали показатель превентивной фракции (PF). Различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования мы изучили HLA-профиль у больных ПА с уровнем общего IgE более 100 МЕ/мл (таблица 1). В состав исследуемой группы вошли 42 человека.

Таблица 1 – Распределение антигенов HLA локусов А и В у больных поллинозом с общим уровнем IgE>100 МЕ/мл

Антиген HLA	Больные П с уровнем общего IgE>100 МЕ/мл n=42			Контроль n=200			χ^2	RR	EF	PF
	n	Частота антигена, %	Частота гена	n	Частота антигена, %	Частота гена				
A1	9	21,4	0,114	43	21,5	0,114	0,04	1,03	0,006	-
A2	16	38	0,213	104	52	0,307	3,27	0,57	-	0,274
A3	5	11,9	0,061	53	26,5	0,143	**4,90**	**0,40**	**-**	**0,154**
A9	6	14,3	0,074	38	19	0,100	0,88	0,75	-	0,046
A10	12	28,6	0,155	43	21,5	0,114	0,63	1,48	0,093	-
A11	3	7,1	0,036	28	14	0,075	0,91	0,54	-	0,059
A19	15	35,7	0,198	21	10,5	0,054	**15,49**	**4,71**	**0,281**	**-**
A28	4	9,5	0,049	9	4,5	0,023	0,88	2,36	0,055	-
Ax	14	33,3	0,184	60	30	0,163	0,06	1,18	0,051	-
B5	6	14,3	0,074	35	17,5	0,092	0,53	0,83	-	0,029
B7	13	30,9	0,169	43	21,5	0,114	1,25	1,66	0,123	-
B8	8	19	0,1	19	9,5	0,049	2,30	2,29	0,107	-
B12	7	16,7	0,087	34	17	0,089	0,08	1,02	0,003	-
B13	4	9,5	0,049	24	12	0,062	0,52	0,84	-	0,018
B14	0	0	-	11	5,5	0,028	**3,85**	**0,19**	**0**	**0**
B15	2	4,8	0,024	15	7,5	0,039	0,93	0,74	-	0,017
B16	7	16,7	0,087	15	7,5	0,039	2,51	2,53	0,101	-
B17	3	7,1	0,056	22	11	0,057	1,05	0,70	-	0,03
B18	5	11,9	0,061	25	12,5	0,065	0,13	1,01	0,001	-
B21	2	4,8	0,024	5	2,5	0,013	0,08	2,19	0,026	-
B22	1	2,4	0,012	7	3,5	0,018	0,71	0,93	-	0,002
B27	2	4,8	0,024	13	6,5	0,034	0,60	0,86	-	0,008
B35	11	26,2	0,141	26	13	0,068	3,70	2,40	0,153	-
B40	7	16,7	0,087	24	12	0,062	0,32	1,52	0,057	-
Bx	8	19	0,100	76	38	0,213	**6,36**	**0,40**	**-**	**0,238**

Как видно из таблицы 1, по сравнению со здоровыми лицами у больных ПА с высоким уровнем общего IgE реже встречалась гомозиготность по локусу В (19% против

38%); гомозиготность по локусу А, напротив, типировалсь чаще (33,3% против 30%). Однако статистически значимые различия с положительным характером ассоциативной связи получены только для А19 (RR=4,71; EF=0,281; p< 0,001). Анализ показал, что высокий общий уровень IgE у больных ПА негативно ассоциирован с HLA-антигенами А3 (RR=0,40;1/RR=2,5; PF=0,154; p<0,05), В14 (RR=0,19; 1/RR= 5,26; p<0,05), а также с гомозиготностью по локусу В (RR=0,40; 1/RR= 2,5; PF=0,238; p<0,025).

Группа больных ПА с общим уровнем сывороточного IgE ниже 100 МЕ/мл состояла из 14 пациентов.

Сравнительный анализ показал, что у больных ПА с низким уровнем IgE-ответа статистически значимо реже, чем в здоровой популяции, встречается антиген В17 (RR=0,17; 1/RR=5,88; p<0,05) (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение антигенов HLA локусов А и В у больных поллинозом с общим уровнем IgE<100 МЕ/мл

Антиген HLA	Больные ПА с уровнем общего IgE<100 МЕ/мл n=23			Контроль n=200			χ^2	RR	EF	PF
	n	Частота антигена, %	Частота гена	n	Частота антигена, %	Частота гена				
А1	3	13	0,067	43	21,5	0,114	1,49	0,62	-	0,077
А2	11	47,8	0,278	104	52	0,307	0,36	0,85	-	0,104
А3	6	26,1	0,14	53	26,5	0,143	0,09	1,02	0,006	-
А9	7	30,4	0,166	38	19	0,100	1,04	1,92	0,146	-
А10	7	30,4	0,166	43	21,5	0,114	0,50	1,65	0,119	-
А11	4	17,4	0,091	28	14	0,075	0,02	1,40	0,049	-
А19	3	13	0,077	21	10,5	0,054	0,00	1,43	0,039	-
А28	0	0	0	9	4,5	0,023	2,55	0,43	0	0
Ах	4	17,4	0,091	60	30	0,163	2,28	0,54	-	0,138
В5	5	21,7	0,115	35	17,5	0,092	0,05	1,39	0,061	-
В7	8	34,8	0,192	43	21,5	0,114	1,38	1,99	0,173	-
В8	2	8,7	0,044	19	9,5	0,049	0,25	1,08	0,007	-
В12	2	8,7	0,044	34	17	0,089	1,75	0,56	-	0,064
В13	2	8,7	0,044	24	12	0,062	0,66	0,84	-	0,017
В14	2	8,7	0,044	11	5,5	0,028	0,02	1,92	0,042	-
В15	2	8,7	0,044	15	7,5	0,039	0,04	1,39	0,024	-
В16	3	13	0,077	15	7,5	0,039	0,27	2,04	0,067	-
В17	0	0	0	22	11	0,057	**4,18**	**0,17**	**0**	**0**
В18	3	13	0,077	25	12,5	0,065	0,07	1,18	0,019	-
В21	0	0	0	5	2,5	0,013	2,28	0,76	0	0
В22	1	4,3	0,022	7	3,5	0,018	0,15	1,72	0,018	-
В27	2	8,7	0,044	13	6,5	0,034	0,0	1,61	0,033	-
В35	4	17,4	0,091	26	13	0,068	0,07	1,52	0,059	-
В40	3	13	0,077	24	12	0,062	0,04	1,23	0,024	-
Вх	5	21,7	0,115	76	38	0,213	3,11	0,48	-	0,204

После уточнения HLA-профилей больных с низким и высоким уровнями IgE-ответа мы провели сравнительный анализ распределения HLA-антигенов I класса в исследуемых группах (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение распределения частот антигенов HLA локусов A и B у больных поллинозом в зависимости от общего уровня IgE

Антиген HLA	Больные ПА с уровнем общего IgE>100 МЕ/мл n=42			Больные ПА с уровнем общего IgE<100 МЕ/мл n=23			χ^2	RR	EF	PF
	n	Частота антигена, %	Частота гена	n	Частота антигена, %	Частота гена				
A1	9	21,4	0,114	3	13	0,067	0,24	1,36	0,085	-
A2	16	38	0,213	11	47,8	0,278	1,05	0,68	-	0,188
A3	5	11,9	0,061	6	26,1	0,140	3,24	0,39	-	0,159
A9	6	14,3	0,074	7	30,4	0,166	3,54	0,39	-	0,189
A10	12	28,6	0,155	7	30,4	0,166	0,20	0,90	-	0,033
A11	3	7,1	0,036	4	17,4	0,091	2,87	0,38	-	0,104
A19	15	35,7	0,198	3	13	0,077	2,77	3,30	0,249	-
A28	4	9,5	0,049	0	0	0	0,97	5,49	0,078	-
Ax	14	33,3	0,184	4	17,4	0,091	1,17	2,20	0,189	-
B5	6	14,3	0,074	5	21,7	0,115	1,24	0,60	-	0,09
B7	13	30,9	0,169	8	34,8	0,192	0,35	0,83	-	0,064
B8	8	19	0,100	2	8,7	0,044	0,56	2,12	0,101	-
B12	7	16,7	0,087	2	8,7	0,044	0,26	1,82	0,075	-
B13	4	9,5	0,049	2	8,7	0,044	0,11	1,01	0,0005	-
B14	0	0	0	2	8,7	0,044	**7,23**	**0,10**	**0**	**0**
B15	2	4,8	0,024	2	8,7	0,044	1,37	0,53	-	0,04
B16	7	16,7	0,087	3	13	0,077	0	1,24	0,032	-
B17	3	7,1	0,056	0	0	0	0,48	4,16	0,054	-
B18	5	11,9	0,061	3	13	0,077	0,28	0,86	-	0,019
B21	2	4,8	0,024	0	0	0	0,10	2,90	0,031	-
B22	1	2,4	0,012	1	4,3	0,022	1,42	0,54	-	0,02
B27	2	4,8	0,024	2	8,7	0,044	1,37	0,53	-	0,041
B35	11	26,2	0,141	4	17,4	0,091	0,25	1,58	0,096	-
B40	7	16,7	0,087	3	13	0,077	0	1,24	0,032	-
Bx	8	19	0,100	5	21,7	0,115	0,34	0,83	-	0,04

У больных ПА с высоким общим уровнем сывороточного IgE с чаще, чем в группе сравнения, встречались антигены A1, A19, A28, B8, B12, B13, B16, B17, B21, B32, B40, а также гомозиготное носительство антигенов локуса A. С меньшей частотой, чем в группе больных с уровнем общего IgE<100 МЕ/мл, типировались антигены A2, A3, A9, A10, A11, B5, B7, B14, B15, B18, B22, B27 и гомозиготность по локусу B. Однако статистически значимые различия установлены только для антигена B14, в случае его присутствии в генотипе больного ПА риск гиперпродукции общего IgE уменьшается в 10 раз (RR=0,10; 1/RR=10; p<0,01).

Сравнительное изучение частотных спектров двухлокусных гаплотипов HLA-A-B у больных ПА с высоким и низким уровнями общей IgE-продукции выявило некоторые зависимости (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение частот некоторых двухлокусных гаплотипов HLA-A-B у больных поллинозом в зависимости от общего уровня IgE

Гаплотипы A-B	Больные ПА с уровнем общего IgE>100 МЕ/мл n=42	Больные ПА с уровнем общего IgE<100 МЕ/мл n=23	RR_1 p_1	ПА n=65	RR_2 p_2	RR_3 p_3
A2B7	11,9	13	0,86 $p_1>0,05$	12,3	0,99 $p_2>0,05$	1,15 $p_3>0,05$
A2B8	2,4	13	**0,21** **$p_1<0,025$**	6,2	0,43 $p_2>0,05$	2,33 $p_3>0,05$
A2B35	11,9	8,7	1,26 $p_1>0,05$	10,8	1,14 $p_2>0,05$	0,91 $p_3>0,05$
A2B40	7,1	8,7	0,76 $p_1>0,05$	7,8	0,97 $p_2>0,05$	1,28 $p_3>0,05$
A2Bx	7,1	13	0,52 $p_1>0,05$	9,2	0,81 $p_2>0,05$	1,56 $p_3>0,05$
A9B7	2,4	13	**0,21** **$p_1<0,025$**	6,2	0,49 $p_2>0,05$	2,33 $p_3>0,05$
A10B18	7,1	4,3	1,33 $p_1>0,05$	6,2	1,21 $p_2>0,05$	0,91 $p_3>0,05$
A10B35	9,5	8,7	1,00 $p_1>0,05$	9,2	1,07 $p_2>0,05$	1,06 $p_3>0,05$
A19B7	11,9	0	6,89 $p_1>0,05$	7,8	1,61 $p_2>0,05$	0,23 $p_3>0,05$
AxB8	7,1	0	4,16 $p_1>0,05$	4,6	1,58 $p_2>0,05$	0,38 $p_3>0,05$
AxB12	7,1	4,3	1,33 $p_1>0,05$	6,2	1,21 $p_2>0,05$	0,91 $p_3>0,05$
AxBx	7,1	4,3	1,33 $p_1>0,05$	6,2	1,21 $p_2>0,05$	0,91 $p_3>0,05$

RR_1 – величина относительного риска общего уровня IgE>100 МЕ/мл;
RR_2 – величина относительного риска общего уровня IgE>100 МЕ/мл у больных ПА;
RR_3 – величина относительного риска общего уровня IgE<100МЕ/мл у больных ПА.

Как следует из представленных данных, гаплотипические сочетания A2-B7 и A10-B35 встречаются в сравниваемых группах, а также в общей группе больных ПА с приблизительно одинаковой частотой независимо от общего уровня продукции IgE. Величины относительного риска, равные 6,89 и 4,16, определены для гаплотипов A19-B7 и Ax-B8 соответственно, однако различия между группами оказались статистически незначимыми (p>0,05). Нами установлено, что у больных ПА низкий уровень общей продукции IgE маркируется гаплотипическими сочетаниями A2-B8 и A9-B7: показатели RR в обоих случаях равнялись 0,21 (1/RR=4,76; p<0,025).

Выводы. Таким образом, единственным HLA-маркером из числа продуктов HLA I класса, ассоциированным с высоким уровнем общей продукции IgE у больных ПА, является антиген A19. По сравнению с контрольной группой низкий уровень общей IgE продуктивности сопряжен с антигеном A3 и гомозиготностью по локусу B. Сравнительный анализ между группами больных ПА с низким и высоким уровнями IgE-

ответа показал, что гипопродукция общего IgE ассоциирована с носительством антигена B14 и гаплотипических сочетаний A2-B8, A9-B7.

Согласно полученным нами данным, гены HLA I класса локусов A и B вовлечены в регуляцию продукции общего IgE у больных ПА.

Список литературы

1. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in population-based study / B. Leynaert, C. Neukirch, S. Kony et al. // J Allergy Clin Immunol. – 2004. – Vol. 113 (1). – P. 86–93.
2. Association of HLA class II alleles with childhood asthma and total IgE levels/ M. Movahedi, M.Moin, M.Gharagozlou et al. // Iran J Allergy Asthma Immunol. – 2008. – Vol.7 (4). – P. 215–200.
3. Evidence for a role of HLA DRB1 alleles in the control of IgE levels, strengthened by interacting TCR A/D marker alleles / A.H. Mansur, G.A.Williams, D.T. Bishop et al. // Clin Exp Allergy. – 2000. – Vol. 30 (10). – P. 371–378.
4. Gurgenidze C.V., Gamkrelidze A.G. Study of the HLA and IgE systems in healthy persons and in patients with allergies of respiratory tract / C.V. Gurgenidze, A.G. Gamkrelidze // Ter Arch. – 1988. – Vol. 60 (1). – P. 54–56.
5. Patterson R. Allergic Diseases: Diagnosis and Management / R. Patterson, L.Greenberger. – Sixth edition. – Philadelphia. – New York : Lippincott Willams & Wilkins, 2002. – 848 p.
6. Staikuniene J. The immunological parameters and risk factors for pollen-induced allergic rhinitis and asthma // Medicina (Kaunas). – 2003. – Vol. 39 (3). – P. 244–253.
7. Studies HLA antigen frequencies. IgE levels and specific allergic sensitivities in patients having ragweed hay fever, with and without asthma / C.A. Bruce, W.B. Bias, P.S. Norman et al. // Clin Exp Immunol. – 1976. – Vol. 25 (1). – P. 67–72.
8. Woszczek G. Association of asthma and total IgE levels with human leukocyte antigen-DR in patients with grass allergy / G.Woszczek, M.I. Kowalski, M. Borowiec // Eur Respire J. – 2002. – Vol. 20. – P. 79–85.

Рецензенты:

Эсаулова Т.А., д.м.н., профессор, зав. терапевтической службой Негосударственного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть», г. Астрахань.

Астахин А.В., д.м.н., профессор, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Государственного учреждения здравоохранения «Александро-Мариинская клиническая больница», г. Астрахань.
Работа получена 10.11.2011