

Ассоциированность иммуногенетических маркеров крови с заболеваниями в популяции армян

В.М.Нерсисян, А.И. Исаакян, С.С. Дагбашян, Н.О.Мусаелян, В.Ж.Дарбинян,
М.К. Назаретян, А.Г.Захарян, А.Ю. Зограбян, **С.В. Агабабов**

Республиканский гематологический центр им. Р.О.Еоляна

ЕрГМУ им. М.Герацци, НИИ кардиологии им. Л.А.Оганесяна

Ключевые слова: иммуногенетические системы, кровь, фенотип, антиген

Одной из наиболее важных проблем современной иммуногематологии является изучение иммуногенетических маркеров клеток крови человека.

Полиморфизм антигенов иммуногенетических систем и их постоянство в течение жизни индивидуума дает возможность проведения популяционно-генетических исследований разных народов, что позволяет выявить особенности распределения генетических маркеров в популяциях и установить частоту распределения специфических маркеров различных изосерологических систем, характерных для развития того или иного заболевания в данной популяции [1–5].

Начиная с 1980г. в армянской популяции изучается ассоциированность иммуногенетических маркеров крови при различных патологиях [6–14].

В настоящем сообщении впервые обобщены и представлены двадцатилетние исследования по изучению особенностей распределения антигенов различных иммуногенетических систем крови при 13 заболеваниях у лиц армянской национальности.

Материал и методы

Иммуногематологическому обследованию подвергли периферическую кровь 1440 больных армянской национальности с различными заболеваниями: острый лейкоз (ОЛ, n=93); хронический миелолейкоз (ХМЛ, n=81); хронический лимфолейкоз (ХЛЛ, n=100); лимфогранулематоз (ЛГМ, n=135); аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА, n=68); железодефицитная анемия (ЖДА, n=126); болезнь Рейтера (БР, n=50); болезнь Бехтерева (ББ, n=58); рассеянный склероз (РС, n=50); эпилепсия (ЭП, n=192); ишемическая болезнь сердца (ИБС, n=287); доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП, n=86); периодическая болезнь (ПБ, n=114 больных).

Антигены эритроцитарных систем (ABO, Rh-Hr,

MNSs, Pp, Duffy, Kidd, Kell-Chellano, Lewis, Lutheran) изучены методами гемагглютинации, конглютинации и непрямой реакции Кумбса; антигены HLA (локусы A, B, Cw) – микролимфоцитотоксическим тестом в общей популяции лимфоцитов; антигены HLA-DR – пролонгированным микролимфоцитотоксическим тестом в популяции В-лимфоцитов. Каждый антиген типирован против 26 (HLA-A: A1, A2, A3, A9, A10, A11, A28; HLA-B: B5, B7, B8, B12, B13, B15, B16, B17, B18, B21, B22, B27, B35, B40; HLA-Cw: Cw1, Cw2, Cw3, Cw4, Cw5) антигенов I класса и 6 (HLA-DR: DR1, DR2, DR3, DR4, DR7, DR10) антигенов II класса. Антигены сывороточных белков Gm (Gm^a, Gm^b, Gm^x) и Inv – Inv(1) определяли реакцией ингибции гемагглютинации. В исследованиях использованы панели соответствующих антисывороток фирмы "Biotest-Serum" нашей и других лабораторий СНГ, направленных против 58–62 антигенов вышеупомянутых систем. Соблюдалось условие этнической однородности групп больных и контроля. Контрольную группу составили здоровые лица армянской национальности (от 216 до 49892 человек) в зависимости от исследуемых систем, у которых проводили популяционные исследования [15–18]. Полученные иммуногенетические параметры больных сопоставлены с аналогичными данными популяционного контроля. Материалы статистически обработаны общепринятыми методами [19].

Результаты и обсуждение

Ассоциативная связь иммуногенетических маркеров крови с различными заболеваниями в популяции армян представлена в таблице.

Больные с гематологическими заболеваниями. У больных с ОЛ, ХМЛ, ХЛЛ, АИГА и ЖДА изучены антигены 9 эритроцитарных, 2 сывороточных и HLA

систем (локусов HLA-A и HLA-B).

Анализ полученных данных выявил наиболее высокую положительную ассоциированность рассматриваемых гематологических заболеваний, кроме ЖДА с гетерозиготным генотипом $Lu^{(a+b+)}$. Риск развития ХЛЛ, ХМЛ, АИГА, ОЛ (RR равен 4,08; 3,97; 3,31; 4,46 соответственно), а у гомозиготных по генотипу Lu^b ($b+b+$) – напротив, значительно снижается относительная степень риска (0,2–0,3) по логарифмической шкале Вульфа. При ОЛ, ХМЛ, ХЛЛ достоверно часто встречаются гетерозиготные фенотипы Cc и Ee (RR=2,5–3,5); при ХМЛ гомозиготный фенотип NN встречается в 2,5 раза чаще (RR=2,7).

Рассмотренные гематологические заболевания отрицательно ассоциируются с фенотипом AB, степень риска у лиц с данным фенотипом снижена от 0,3 до 0,7. Антиген Gm^b отрицательно ассоциируется с ХЛЛ, ХМЛ, ОЛ (RR=0,42–0,45). У больных ОЛ и ХЛЛ выявлена положительная связь с антигеном HLA-B35 (RR=2,5–3,0), а у ХМЛ – с фенотипами HLA-A9, HLA-B5 (RR=2,24–2,27). У всех больных отсутствовал антиген HLA-B27.

Рассеянный склероз. При данном заболевании выявлена положительная связь с антигенами HLA-A3, HLA-B7 (RR=2,0–2,5), отрицательная – с антигенами

A2 и B13 (RR=0,3–0,4). Из 9 эритроцитарных систем только гомозиготный фенотип $Fy^{b(b+b+)}$ положительно ассоциирован с заболеванием, а фенотип $Fy^{a(a+a+)}$ – отрицательно. Носители гомозиготного фенотипа Fy^b ($b+b+$) в 3 раза больше подвержены риску заболевания РС, чем лица с фенотипом $Fy^{(a+b+)}$ (RR=3,8; 1,0).

Болезнь Бехтерева и болезнь Рейтера. Изучены HLA антигены локусов HLA-A, HLA-B и антигены 7 эритроцитарных систем. При ББ особенно увеличен антиген HLA-B27, весьма велик относительный риск (RR=73,3), увеличен и гомозиготный фенотип SS, однако риск развития умерен (RR=2,0). При ББ наблюдалось достоверное снижение встречаемости антигенов ss, HLA-A11, HLA-B12 и B13, степень риска снижена (RR=0,2–0,3).

При БР установлена частота встречаемости антигена HLA-B27 и фенотипа SS, (RR=10,2 и 2,3 соответственно). Наименьший риск развития БР у носителей антигенов HLA-A11, HLA-B12 (RR=0,2–0,5) и фенотипов AB, dd, ss (RR=0,2–0,5 соответственно). В обеих группах больных положительные (B27 и SS) и отрицательные (A11, B12) ассоциации почти связаны с одними и теми же факторами, что позволяет предположить патогенетическую близость ББ и БР.

Доброкачественная гиперплазия простаты. Ис-

Таблица

Ассоциативная связь генетических маркеров с заболеваниями в популяции армян

Заболевания (всего 1440 больных)	Положительные ассоциации	Отрицательные ассоциации
ОЛ n = 93	Ee, Cc, $Lu^{(a+b+)}$, HLA-B35	AB, ee, Lu^b HLA-B12, Gm^b
ХМЛ n = 81	Ee, Cc, NN, $Lu^{(a+b+)}$ HLA-A9, B5	AB, Cc, ee, Lu^b HLA-A28, Gm^b , Gm^x
ХЛЛ n = 100	Ee, Cc, $Lu^{(a+b+)}$ HLA-B35, B40	AB, Cc, ee, Lu^b HLA-A9, A28, Gm^b
ЛГМ n = 135	SS, Fy^a , HLA-B14, B21, DR8	ss, $Fy^{(a+b+)}$, HLA-B7, DR2
АИГА n = 68	A, EE, $Lu^{(a+b+)}$, HLA-B5	B, AB, Lu^b , HLA-B27
ЖДА n = 126	Ee	AB, ee
БР n = 50	SS, HLA-B27	AB, ss, dd, HLA-A11, B12
ББ n = 58	SS, HLA-B27	ss, HLA-A11, B12
РС n = 50	Fy^b , HLA-A3, B7	Fy^a , HLA-A2, B13
ЭП n = 192	MNSS, HLA-A9, B27, DR3	MMSS, AB, HLA-DR2
ИБС n = 287	Cc, Ik^b , HLAA3, A10, B22, Cw5	CC, $Ik^{(a+b+)}$
ДГП n = 86	Fy^a , HLA-B17, B27, Cw4, DR3	AB, CC, HLA-B5
ПБ n = 114	AB, MN, HLA-A1, A9, B5, B35, Cw4, DR3, $Gm^{(x+)}$	A, HLA-B18, DR4, $Gm^{(x-)}$

следованы 9 иммуногенетических систем. Только антигены системы HLA имеют отчетливую патогенетическую связь с ДГП. Установлена положительная связь с ДГП антигенов HLA-B27, B17, Cw4 и DR3 (RR= 6,5; 5,3; 4,2; 2,9) и отрицательная – с антигеном B5 (RR = 0,2). Из 8 эритроцитарных систем только гомозиготный фенотип $Fy^{a(a++)}$ встречается достоверно часто ($p<0.01$), однако степень риска развития ДГП весьма умеренна (RR=1,9). Фенотипы DCCee и AB встречаются редко (RR=0,3–0,4). Следовательно, лица, имеющие фенотипы CC и AB, по-видимому, резистентны к ДГП.

Эпилепсия. Исследованы HLA - антигены (локусов A, B, Cw, DR) и 9 эритроцитарных систем. Из исследуемых HLA антигенов постулируемой предрасположенностью к ЭП сильно сцеплены антигены HLA - B27, HLA - DR3, HLA - A9 (RR=5,3; 4,5; 4,3). Отрицательно ассоциированы антигены DR2 (RR=0,45). Из эритроцитарных систем только фенотип MNSS имеет патогенетическую связь с эпилепсией (RR=2,7). Отрицательная ассоциация наблюдалась при фенотипах MMSS и AB (RR = 0,35–0,5).

Лимфогранулематоз. Исследованы HLA-антигены I–II классов (A, B, Cw, DR), 7 эритроцитарных и 2 сывороточные системы. Из 10 иммуногенетических систем только системы HLA, MNSS и Duffy имеют патогенетическую связь с ЛГМ. Фенотипы HLA - DR8, HLA-B14, HLA-B21 и гомозиготные $Fy^{a(a++)}$ и SS положительно ассоциированы с геном предрасположенности к ЛГМ (RR= 4,7; 3,3; 2,4; 2,8; 2,1 соответственно), а носительство фенотипов HLA-B7, DR2, ss и гетерозиготного $Fy^{a(a+b+)}$ является протекторным моментом в развитии ЛГМ (RR = 0,54; 0,52; 0,57; 0,57 соответственно).

Ишемическая болезнь сердца. Исследованы HLA-антигены I (A и B) и II (Cw, DR) классов, 6 эритроцитарных и 2 сывороточные системы. Из 9 исследуемых систем только фенотипы систем HLA, Kidd, Rh-Hr (HLA-B22, HLA-A3, A10, HLA-Cw5, $Ik^{b(b+b+)}$, Cc) положительно ассоциируются с ИБС (RR= 6,8; 2,3; 2,3; 3,5; 5,0; 2,2 соответственно). Отрицательно ассоциированы гетерозиготные $Ik^{a(a+b+)}$ и гомозиготные CC фенотипы (RR=0,26; 0,27 соответственно). Однако

наиболее вероятные положительные ассоциации исследуемых систем с ИБС характерны для фенотипов HLA-B22 (RR=6,8) и $Ik^{b(b+b+)}$ (RR=5,0). Наличие указанных фенотипов у армян могут свидетельствовать о генетической предрасположенности к ИБС.

Периодическая болезнь. При данном заболевании изучены HLA-антигены локусов A, B, Cw и DR, 6 эритроцитарных и 2 сывороточные системы.

Из исследованных иммуногенетических систем наиболее положительная ассоциация обнаружена с антигенами HLA - Cw4, B5, B35, DR3, A9 (RR=4,3; 3,0; 3,2; 2,6 и 2,4 соответственно). Антиген HLA-A1 встречается достоверно ($p<0.001$) чаще, однако относительная степень риска умеренна (RR=2,1). Отрицательная ассоциация наблюдалась с антигенами HLA - B18 и DR4 (RR=0,1), а антиген A11 при данной патологии не обнаруживался.

Из эритроцитарных систем только фенотипы AB и MN встречались достоверно ($p<0.001$) чаще (RR=2,8 и 2,2 соответственно), а отрицательная ассоциация связана с фенотипом A, однако разница недостоверна ($p<0,2$).

Из сывороточных систем достоверно ($p<0,002$) чаще встречался фенотип $Gm^{b(b+x)}$ (RR=3,1), а фенотип $Gm^{b(b+x)}$ – реже (RR=0,5). Наиболее высокая положительная ассоциация наблюдалась при одновременном сочетании фенотипа Gm^x с фенотипом MN у больных ПБ (RR=4,7).

Таким образом, результаты наших исследований [5–14] и литературные данные [1–5] свидетельствуют об ассоциативной связи некоторых заболеваний с определенными маркерами иммуногенетических систем. Изучение антигенных детерминированных признаков иммуногенетических систем крови имеет важное практическое значение для выяснения степени генетической предрасположенности организма к определенной патологии в разных популяциях. Следовательно, полученные иммуногенетические параметры могут служить основой для медико-генетического консультирования с целью ранней диагностики и своевременной диспансеризации лиц, склонных к определенному заболеванию в данной популяции.

Поступила 18.04.03

Հայկական պոպուլյացիայում արյան խմուռագենետիկ մարկերների կապվածությունը մի շարք հիվանդությունների հետ

Վ.Մ.Ներսիսյան, Ա.Ի.Բախակյան, Ս.Ս. Դադրաշյան, Ն.Ն.Մուսախյան, Վ.Ժ.Դարբինյան, Մ.Կ.Նազարեթյան, Ա.Ն. Զաքարյան, Ա.Յու. Զոհրաբյան [Մ.Վ.Աղաբաբյան]

Մտաջին անգամ ներկայացված են արյան խմուռագենետիկ լեյկոնիտար (HLA-A,B,C և DR լոկու-

նի), 9 էրիթրոցիտար (ABO, Rh-Hr, MNSs, Pp, Duffy, Kidd, Kell-Chellano, Lewis, Lutheran), 2 շիճուկային

(Gm և Iw) համակարգերի 20-ամյա ուսումնասիրությունների արդյունքները, որոնք կատարվել են 1400 հայազգի հիվանդների մոտ 13 տարբեր հիվանդությունների ժամանակ:

Նշված ուսումնասիրությունը հնարավորություն է

տվել պարզաբանել օրգանիզմի բնածին նախատրամադրվածությունը այս կամ այն հիվանդության նկատմամբ և հիմք հանդիսանալ բժշկա-գենետիկ խորհրդատվություն համար:

Association of the blood immunogenetic markers with some diseases in Armenian population

V.M. Nersisyan, A.I. Isahakyan, S.S.Daghabashyan, N.H. Musaelyan, V.Zh. Darbinyan, M. K. Nazaretyan, A.H. Zakharyan, A.Yu.Zograbyan, S.V.Aghababov

The relationship between different immunogenetic systems and some diseases in Armenian population has been studied thoroughly in our department of immunohematology over the past 20 years.

The present report summarizes the data obtained from different series of research, performed over the years among 1440 patients with 13 different categories of diseases.

The main focus of our research has been concentrated on the assessment of possible association between vari-

ous blood antigens (HLA-antigens A, B, C, DR, 9 different red-cell antigen groups and 2 serum antigens systems) and diseases.

It has been shown that immunogenetic factors within the HLA region, along with certain red-cell antigens and 2 serum antigens are positively linked, or specifically associated with the number of diseases studied in Armenian population and serve as a general assumption of hereditary predisposition to the disease, if associations were statistically significant.

Литература

1. Снелл Дж., Доссе Ж., Нетенсон С. Совместимость человека. М., 1979.
2. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. М., 1983.
3. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммуногематология. Л., 1988.
4. Прокоп О., Геллер В. Группы крови человека. М., 1991.
5. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Аюбян А.В., Полянская И.С. Эксп. и клин. медицина АН Армении, 1992, 32, 1, с.26.
6. Дарбинян В.Ж., Нерсисян В.М., Мартиросян И.Г. Неврология и психиатрия, 1981, т.81, 7, с.1038.
7. Нерсисян В.М., Мартиросян И.Г., Мусаелян Н.О. Гематология и трансфузиология, 1983, 1, с.45.
8. Нерсисян В.М., Мартиросян И.Г., Мусаелян Н.О. Гематология и трансфузиология, 1983, 9, с. 19.
9. Нерсисян В.М., Аюбян Л.П., Мартиросян И.Г., Мусаелян Н.О. Гематология и трансфузиология, 1984, 12, с.12.
10. Нерсисян В.М., Мусаелян Н.О. Вopr. онкологии, 1990, 36, 8, с.944.
11. Нерсисян В.М., Назаретян М.К., Мусаелян Н.О. Гематология и трансфузиология, 1998, 4, с.32.
12. Нерсисян В.М., Мартиросян И.Г., Мусаелян Н.О. Иммунология, 1984, 5, с.15.
13. Дарбинян В.Ж., Нерсисян В.М., Мусаелян Н.О., Мартиросян И.Г. Невропатол. и психиатр.им Корсакова, 1990, 90, 9, с.85.
14. Назаретян М.К., Нерсисян В.М., Мартиросян И.Г., Мусаелян Н.О. Научные труды III конгресса кардиологов Армении. Ереван, 2001, с.40.
15. Нерсисян В.М., Аюбян Л.П., Щербакова Л.Н. Вopr. антропологии, МГУ, 1971, 38, с.152.
16. Нерсисян В.М., Мартиросян И.Г. Проблемы гематологии и переливания крови, 1982, 12, с.31.
17. Нерсисян В.М., Мартиросян И.Г., Мусаелян Н.О. Иммунология. М., 1992, 1, с.25.
18. Нерсисян В.М., Мартиросян И.Г., Мусаелян Н.О. Генетика, М., 1998, 34, 9, с. 1134.
19. Айала Ф. Введение в популяционную и эволюционную генетику. М., 1984.