HLA-антигены у больных сифилисом в тувинской популяции Обухов А.П., Прохоренков В.И., Поспелов Л.Е., Карачева Ю.В. HLA antigens in syphilis patients in Tuvinian population

Obukhov A.P., Prokhorenkov V.I., Pospelov L.Ye., Karacheva Yu.V.

Красноярская государственная медицинская академия, г. Красноярск Тувинский республиканский кожно-венерологический диспансер, г. Кызыл

© Обухов А.П., Прохоренков В.И., Поспелов Л.Е., Карачёва Ю.В.

Изучалась роль распределения антигенов и гаплотипов НLA при разных формах сифилиса в монголоидной популяции тувинцев. Были обследованы 133 здоровых донора, 41 больной сифилисом с проявлениями и 45 больных ранним скрытым сифилисом. Все обследованные были типированы по антигенам HLA класса I стандартным микролимфоцитотоксическим тестом. У больных сифилисом по сравнению со здоровыми лицами была повышена частота встречаемости антигенов HLA АЗ, В17, В40 и понижена В5. У больных сифилисом с проявлениями с повышенной частотой встречались HLA-антигены АЗ, В7, В17, В40 и НLA-гаплотипы АЗВ17, АЗВ40, А9В7. В то же время у больных ранним скрытым сифилисом с повышенной частотой встречались HLA-антигены А1, Сw3, В8, В17 и HLA-гаплотипы АВВ17, А9В8 и с пониженной частотой — HLA-антиген В5. Обсуждается влияние антигенов HLA на возникновение разных форм сифилиса

Ключевые слова: сифилис, НLА-антигены, монголоидная популяция тувинцев.

The role of distribution of HLA antigens and haplotypes at different forms of syphilis in the Tuvinian mongoloid population was studied. We have examined 133 healthy donors, 41 syphilis patients with symptoms, and 45 patients with early latent syphilis. All the examined persons were grouped by class I HLA antigens using the standard microlymphocytotoxic test. In syphilis patients, as compared to healthy persons, the frequency of HLA antigens A3, B17, and B40 was increased, while the frequency of B5 was decreased. In syphilis patients with symptoms, HLA antigens A3, B7, B17, B40 and HLA haplotypes A3B17, A3B40, A9B7 were observed with increased frequency. At the same time, in patients with early latent syphilis, HLA antigens A1, Cw3, B8, B17 and HLA haplotypes AB17, A9B8 were observed with increased frequency, while HLA antigen B5 occurred with decreased frequency. The influence of HLA antigens on occurrence of different forms of syphilis is discussed.

Key words: yphilis, HLA antigens, Tuvinian mongoloid population.

УДК 616.972(571.5)-097

Введение

Большая группа рецепторов на Т- и В-клетках относится к системе Human leukocyte antigens (HLA) главного генетического комплекса гистосовместимости — Mayor histocompatibility complex (MHC). Установлены ассоциации отдельных маркеров системы HLA с заболеваниями разнообразной природы [3, 13, 14, 16, 17].

Данные литературы об особенностях распределения НLА-антигенов у больных сифилисом немногочисленны [4, 5, 10]. У больных сифилисом — носителей HLA-антигенов А1, А3, А10, В5 и В8 заболевание протекает более благоприятно, чем у лиц, не несущих эти антигены [5]. Пациенты со скрытым сифилисом, несущие HLA-антигены В7, имеют высокий риск развития серорезистентности, причем антиген В11 у этих больных определяет благоприятное течение сифилиса с негативацией комплекса серологических реакций

(КСР); вместе с тем антиген А10 встречается реже при скрытом сифилисе [10].

Известно, что имеется этническая обусловленность ассоциаций генов, антигенов, гаплотипов HLA с болезнями, поэтому считается целесообразным проведение исследований в разных этнических группах. Изучение распределения антигенов и гаплотипов HLA у больных сифилисом в монголоидной популяции тувинцев не проводилось.

Проявления сифилиса у коренного населения Тувы имеют определенные особенности, характеризующиеся как клиническими, так и серологическими признаками. В частности, отмечалось широкое распространение скрытого сифилиса на территории Тувы даже на высоте эпидемии [7, 9], а также снижение реактивности по КСР у лиц коренного населения республики [6].

Целью работы явилось изучение распределения антигенов системы HLA у больных различными формами сифилиса и у здоровых лиц тувинской национальности.

Материал и методы

В ходе работы были обследованы 133 здоровых донора, 41 больной сифилисом с клиническими проявлениями и 45 больных ранним скрытым сифилисом. Все лица обследованных групп были сопоставимы по полу и возрасту. Типирование по 10 HLA-антигенам локуса А, по 18 HLA-антигенам локуса В и по 4 HLA-антигенам локуса С осуществлялось стандартным микролимфоцитотоксическим тестом антисыворотками производства фирмы «Гисанс» (г. Санкт-Петербург).

Частоту антигенов, гаплотипов HLA вычисляли с помощью общепринятых для этой системы генетико-статистических методов [15].

Величину относительного риска RR вычисляли по В. Bengtsson, G. Thomson [12]. Достоверность ассоциации с заболеванием определяли по критерию χ^2 для альтернативных признаков.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты исследования, в общей группе больных сифилисом тувинской национальности по сравнению со здоровыми донорами была повышена частота встречаемости HLA-антигенов A1 (32,5% против 15,8%; χ^2 = 7,50, ρ < 0,01, RR = 2,57), B17 (30,2% против 14,3%; χ^2 = 7,19, ρ < 0,01, RR = 2,60), B40 (42,0% против 26,3%; χ^2 = 5,07, ρ < 0,05, RR = 2,02).

В то же время частота встречаемости НLA-антигена В5 у больных сифилисом была понижена по сравнению со здоровыми донорами (9,3% против 21,0%; χ^2 = 4,43, p < 0,05, RR = 0,38) (табл. 1). Частота встречаемости HLA-антигенов локуса С в обеих группах была практически одинаковой.

При сравнении разных групп больных сифилисом между собой и со здоровыми донорами тувинской национальности были обнаружены другие закономерности в распределении частот антигенов изученных локусов системы HLA человека. Так, у больных сифилисом с проявлениями по сравнению с больными ранним скрытым сифилисом и со здоровыми донорами была повышена частота встречаемости HLA-антигена АЗ (39,0% против 20,0 и 20,3% соответственно). В то же время у больных ранним скрытым сифилисом обнару-

жено повышение частоты встречаемости HLA-антигенов A1 (42,2%) и Cw3 (64,4%) (табл. 2).

Таблица 1
Частота встречаемости антигенов HLA у больных сифилисом
и здоровых лиц тувинской национальности

Δ .		e (n = 133)	Больные сифилисом (<i>n</i> = 86)		
Антиген	Число	Частота	Число	Частота	
A1	21	0,1579	28	0,3256*	
A2	47	0,3534	32	0,3721	
A3	27	0,2030	25	0,2907	
A9	48	0,3609	25	0,2907	
A10	41	0,3083	20	0,2326	
A11	20	0,1504	12	0,1395	
A19	8	0,0602	5	0,0581	
A28	7	0,0526	3	0,0349	
A29	1	0,0075	3	0,0349	
A30+31	20	0,1504	10	0,1163	
B5	28	0,2105	8	0,0930**	
B7	22	0,1654	23	0,2674	
B8	19	0,1429	17	0,1977	
B12	15	0,1128	7	0,0814	
B13	10	0,0752	4	0,0465	
B14	3	0,0226	1	0,0116	
B15	18	0,1353	9	0,1047	
B16	4	0,0301	4	0,0465	
B17	19	0,1429	26	0,3023⁺	
B18	4	0,0301	3	0,0349	
B21	14	0,1053	8	0,0930	
B22	8	0,0602	3	0,0349	
B27	11	0,0827	6	0,0698	
B35	17	0,0977	6	0,0698	
B40	35	0,2632	36	0,4186**	
B41	6	0,0451	2	0,0233	
B51	8	0,0602	3	0,0349	
B53	1	0,0075	1	0,0116	
Cw1	10	0,0752	8	0,0930	
Cw2	19	0,1429	15	0,1744	
Cw3	61	0,4586	41	0,4767	
Cw4	30	0,2256	21	0,2442	

^{*} χ^2 = 7,50; ρ <0,01; RR = 2,57.

В локусе HLA В у больных сифилисом с проявлениями была повышена частота встречаемости HLA-антигенов В7 (36,6%), В17 (29,3%) и В40 (48,8%), тогда как у больных ранним скрытым сифилисом с повышенной частотой встречались HLA-антигены В8 (29,9%) и В17 (31,1 %), а HLA-антиген В5 встречался с пониженной частотой (4,4%) (табл. 3). Разница в частоте встречаемости антигенов по сравнению со здоровыми донорами во всех случаях была статистически достоверна.

^{**} χ^2 = 4,43; ρ < 0,05; RR = 0,38.

 $^{^{+}\}chi^{2} = 7,19; p < 0,01; RR = 2,60.$

 $^{^{++}\}chi^2 = 5,07$; p < 0,05; RR = 2,02.

Частота встречаемости НLА-антигенов локусов А и С у больных разными формами сифилиса

pro- pro-							
Антиген	Здоровые (n = 133)		с про	е сифилисом явлениями n = 41)	Больные ранним скрытым сифилисом (n = 45)		
	1			2	3		
	Число	Частота	Число	Частота	Число	Частота	
A1	21	0,1579	9	0,2195	19	0,4222*	
A2	47	0,3534	12	0,2927	20	0,4444	
A3	27	0,2030	16	0,3902**	9	0,2000	
A9	48	0,3609	13	0,3171	12	0,2667	
A10	41	0,3083	9	0,2195	11	0,2444	
A11	20	0,1504	8	0,1951	4	0,0889	
A19	8	0,0602	3	0,0732	2	0,0444	
A28	7	0,0526	2	0,0488	1	0,0222	
A29	1	0,0075	1	0,0244	2	0,0444	
A30+31	20	0,1504	5	0,1220	5	0,1111	
Cw1	10	0,0752	3	0,0732	5	0,1111	
Cw2	19	0,1429	7	0,1707	8	0,1778	
Cw3	61	0,4586	12	0,2927	29	0,6444***	
Cw4	30	0,2256	9	0,2195	12	0,2667	

^{*} χ = 12,01; p < 0,001; RR = 3,90.

Таблица З Частота встречаемости антигенов HLA-локуса В у больных разными формами сифилиса

	Здоровые (n = 133)		1	е сифилисом с ниями (n = 41)	Больные ранним скрытым сифилисом	
Антиген					(n = 45)	
	1			2	3	
	Число	Частота	Число	Частота	Число	Частота
B 5	28	0,2105	6	0,1463	2	0,0444*
B 7	22	0,1654	15	0,3659**	8	0,1778
B 8	19	0,1429	4	0,0976	13	0,2889+
B12	15	0,1128	3	0,0731	4	0,0889
B13	10	0,0752	1	0,0244	3	0,0667
B14	3	0,0226	0	0	1	0,0222
B15	18	0,1353	3	0,0731	6	0,1333
B16	4	0,0301	2	0,0488	2	0,0444
B17	19	0,1429	12	0,2927**	14	0,3111**
B18	4	0,0301	2	0,0488	1	0,0222
B21	14	0,1053	3	0,0731	5	0,1111
B22	8	0,0602	2	0,0488	1	0,0222
B27	11	0,0827	3	0,0731	3	0,0667
B35	13	0,0977	2	0,0488	4	0,0889
B40	35	02632	20	0,4878#	16	0,3556
B41	6	0,0451	1	0,0244	1	0,0222
B51	8	0,0602	1	0,0244	2	0,0444
B53	1	0,0075	0	0	1	0,0222

^{*} $\chi = 5,49$; p < 0,05; RR = 0,17.

HLA. У больных этой формой заболевания по сравнению со здоровыми донорами и больными сифилисом с проявления-

 $^{\#}\chi = 6.31$; $\rho < 0.05$; RR = 2.67.

Относительно частоты встречаемости гаплотипов HLA можно заметить, что у больных сифилисом значительно чаще встречались гаплотипы HLA, в состав которых входили HLA-антигены B17 и B40 (гаплотипы A2B17, A3B17, A3B40) (табл. 4). Гаплотип A9B5, наоборот, у больных сифилисом встречался с пониженной частотой, что позволяет говорить об определенной роли последнего в детерминировании резистентности к заболеванию сифилисом. Разница в частоте встречаемости указанных гаплотипов у больных сифилисом и здоровых доноров была статистически достоверна.

Таблица 4
Частота встречаемости НLА-гаплотипов А/В у здоровых лиц
и больных сифилисом тувинской национальности

Гаплотип	Здоровые	e (n = 133)	Больные сифилисом (<i>n</i> = 86)		
Таплотип	Число Частота		Число	Частота	
A1B5	7	0,0526	6	0,0698	
A2B5	16	0,1203	5	0,0581	
A2B7	11	0,0827	8	0,0930	
A2B15	9	0,0677	4	0,0465	
A2B17	7	0,0526	12	0,1395*	
A2B40	9	0,0677	5	0,0581	
A3B7	6	0,0451	9	0,1047	
A3B17	3	0,0226	8	0,0930**	
A3B40	5	0,0376	13	0,1512⁺	
A9B5	13	0,0977	1	0,0116**	
A9B7	9	0,0677	10	0,1163	
A9B8	10	0,0752	11	0,1279	
A9B40	14	0,1053	13	0,1512	
A10B17	9	0,0677	4	0,0465	
A10B40	13	0,0977	11	0,1279	
A30+31B40	9	0,0677	5	0,0581	
A11B40	5	0,0376	2	0,0233	

^{*} χ^2 = 3,94; p < 0,05; RR = 2,92.

При сравнении частоты встречаемости гаплотипов HLA в разных группах больных сифилисом между собой и здоровыми лицами также были обнаружены определенные различия (табл. 5). В табл. 5, как и в табл. 4, приводятся данные наиболее часто встречающихся гаплотипов. Так, у больных сифилисом с проявлениями была значительно повышена частота встречаемости HLA-гаплотипов A3B17 (14,6%), A3B40 (19,5%), A9B7 (19,5%) по сравнению с больными ранним скрытым сифилисом (4,4; 12,2; 4,4% соответственно) и здоровыми лицами (2,3; 3,8; 6,8% соответственно). В то же время ранний скрытый сифилис положительно ассоциировался с другими гаплотипами

ми с повышенной частотой встречались HLA-гаплотипы A2B17 (17,8 против 5,3 и 9,8% соответственно) и A9B8 (20,0

^{**} χ = 4,94; ρ < 0,05; RR = 2,51.

^{***} χ = 3,93; ρ < 0,05; RR = 2,14; χ = 9,28; ρ < 0,001; RR = 4,38.

^{**} $\chi = 6.37$; $\rho < 0.05$; RR = 2.91.

 $^{^{+}\}chi = 3.92$; p < 0.05; RR = 2.44; $\chi = 3.82$; p < 0.05; RR = 3.76.

 $^{^{++}\}chi = 3.84$; p < 0.05; RR = 2.48; $\chi = 5.24$; p < 0.05; RR = 2.71.

^{**} χ^2 = 4,06; ρ < 0,05; RR = 4,44.

 $^{^{+}\}chi^{2} = 7,49$; p < 0,01; RR = 4,56.

 $[\]chi^2 = 8,74$; p < 0.01; RR = 0.11.

против 7,5 и 4,9% соответственно). Разница со здоровыми лицами была статистически достоверной.

Таблица 5 Частота встречаемости HLA-гаплотипов А/В у здоровых лиц и больных разными формами сифилиса

	Здоровые (<i>n</i> = 133)		Больные сифили-		Больные ранним	
			сом с проявления-		скрытым сифили-	
Гаплотип			ми (ми (<i>n</i> = 41)		com(n = 45)
	1		2		3	
	Число	Частота	Число	Частота	Число	Частота
A1B5	7	0,0526	5	0,1220	1	0,0222
A2B5	16	0,1203	3	0,0732	2	0,0444
A2B7	11	0,0827	5	0,1220	3	0,0667
A2B15	9	0,0677	1	0,0244	3	0,0667
A2B17	7	0,0526	4	0,0977	8	0,1778
A2B40	9	0,0677	3	0,0732	2	0,0444
A3B7	6	0,0451	5	0,1220	4	0,0889
A3B17	3	0,0226	6	0,1463	2	0,0444
A3B40	5	0,0376	8	0,1951	5	0,1220
A9B5	13	0,0977	1	0,0244	0	0
A9B7	9	0,0677	8	0,1951	2	0,0444
A9B8	10	0,0752	2	0,0488	9	0,2000
A9B40	14	0,1053	5	0,1220	8	0,1778
A10B17	9	0,0677	2	0,0488	2	0,0444
A10B40	13	0,0977	6	0,1463	5	0,1111
A30+31B40	9	0,0677	3	0,0732	2	0,0444
A11B40	5	0,0376	4	0,0977	2	0,0444

A3B40: χ = 9,09; ρ < 0,01; RR = 6,21.

A9B40: $\chi = 7.94$; p < 0.01; RR = 3.34.

A3B17: χ = 7,43; p < 0,01; RR = 7,43.

A2B17: $\chi = 7,40$, p < 0,05, RR = 3,90.

A9B8: χ = 4,26; ρ < 0,05; RR = 3,08.

Итак, проведенное исследование выявило разницу в частоте встречаемости ряда антигенов и гаплотипов системы НLА у больных сифилисом и здоровых лиц тувинской национальности. В более ранних публикациях при изучении связи антигенов HLA с заболеванием сифилисом также была показана разница между больными сифилисом и здоровыми лицами по частоте встречаемости некоторых антигенов системы HLA. Так, по данным Н.Ф. Цераиди и соавт. [12], у больных ранним скрытым сифилисом была повышена частота встречаемости HLA-антигенов В7, В18, DR2. Э.Г. Ким [5] и А.Э. Ким [4] показали, что у больных с активными проявлениями сифилиса чаще встречаются HLA-антигены А3, В5, а с латентным — HLA-антигены А11, В15. Однако эти исследователи изучали взаимоотношения паразита и хозяина в других этнических группах.

Известно, что тувинцы имеют значительные отличия от европеоидов в отношении популяционного распределения антигенов HLA [1, 2].

Следует отметить также, что у тувинцев повышена частота встречаемости вторичного иммунодефицита по сравнению с европеоидами как самой республики, так и Сибири. Как показали исследования, с иммунодефицитным синдромом в тувинской популяции положительно ассоциируются НLА-антигены АЗ, В21, В12, В40. В то же время НLА-антигены А1, А11, В5 являются маркерами резистентности по отношению к данному иммунопатологическому синдрому. Помимо этого, было показано снижение общей функциональной активности системы макрофагов по сравнению с европеоидами [2].

Вполне вероятно, что указанные особенности иммунологических параметров накладывают отпечаток на течение сифилиса у тувинцев, у которых отмечается высокий удельный вес его скрытых форм в структуре заболеваемости.

В ряду «скрытый сифилис — вторичный сифилис» наблюдается прогрессивное угнетение Т-клеточного звена иммунитета с одновременным усилением реакций гуморального и фагоцитарного звена, но, как было рассмотрено выше, у тувинцев активность фагоцитарного звена понижена [2, 8], а оно, как филогенетически более древнее и устойчивое, определяет особенности течения сифилитической инфекции. По результатам последнего исследования, больные ранним скрытым сифилисом являются более устойчивой группой в отношении инфекции по сравнению с группой больных сифилисом с клиническими проявлениями, что выражается, например, в повышенной частоте встречаемости у этих больных антигенов HLA, отрицательно ассоциирующихся с синдромом иммунодефицита в тувинской популяции. Как отмечал В.Д. Беляков и соавт. [11] при описании законов саморегуляции паразитарных систем, пассирование микроорганизма через иммунные человеческие особи способствует появлению маловирулентных форм паразита. При сифилитической инфекции, по-видимому, также происходит изменение вирулентности бледной трепонемы, формирование скрытого сифилиса как на индивидуальном, так и на популяционном (исторически) уровне, что подтверждается иммуногенетическими данными.

Заключение

Таким образом, у больных сифилисом по сравнению со здоровыми лицами была повышена частота встречаемости HLA-антигенов A3, B17, B40 и понижена частота B5. У больных сифилисом с проявлениями с повышенной частотой встречались HLA-антигены A3, B7, B17, B40 и HLA-га-

Экспериментальные и клинические исследования

плотипы A3B17, A3B40, A9B7. В то же время у больных ранним скрытым сифилисом с повышенной частотой встречались HLA-антигены A1, Cw3, B8, B17 и HLA-гаплотипы A2B17, A9B8 и с пониженной частотой HLA-антиген B5. Проведенное исследование позволяет объяснить особенности течения сифилиса в монголоидной популяции тувинцев.

Литература

- 1. Генофонд и геногеография народонаселения: Т. 1. Генофонд населения России и сопредельных стран / Ю.Г. Рычков, О.В. Жукова, В.А. Шереметьева и др. СПб.: Наука, 2000. 611 с.
- 2. Голованова О.В., Гельфгат Е.Л., Прокофьев В.Ф. и др. Исследование иммуногенетической структуры тувинской популяции // Проблемы развития и сохранения тувинского генофонда. Томск, 2000. С. 110—124.
- 3. *Зарецкая Ю.М.* Клиническая иммуногенетика. М.: Медицина, 1983. 208 с.
- 4. *Ким А.Э.* Частота встречаемости HLA-гаплотипов у больных скрытым сифилисом // ИППП. 2000. № 3. С. 18—21.
- 5. *Ким Э.Г.* Особенности иммуногенетики и иммуногенеза при сифилисе: Автореф. дис. . . . д-ра мед. наук. М., 1992. 30 с.
- 6. *Обухов А.Л.* Серологическая картина скрытого сифилиса у лиц коренной национальности в Республике Тува // Сиб. журн. дерматологии и венерологии. 2007. № 8. С. 159—160.
- Обухов А.П., Куулар Ч.К. К вопросу об эпидемиологии сифилиса в Республике Тува // Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. Новосибирск, 2006. С. 88—89.

- 8. Прохоренков В.И., Карачева Ю.В. Современные представления об инфекционном процессе при сифилисе // Клинич. дерматология и венерология. 2005. № 4. С. 4—6.
- 9. Прохоренков В.И., Шергин С.Н., Карачева Ю.В., Охотникова Л.А. О некоторых спорных вопросах эволюции сифилиса // ИППП. 2003. № 1. С. 17—20.
- 10. *Резайкина А.В., Аковбян В.А.* Антигены HLA у больных скрытым сифилисом // Вестн. дерматологии и венерологии. 2000. № 5. С. 23—26.
- 11. Саморегуляция паразитарных систем: молекулярно-генетические механизмы / В.Д. Беляков, Д.Б. Голубец, Г.Д. Каминский и др. Л.: Медицина, 1987. 238 с.
- 12. Цераиди Н.Ф., Мажников А.Т., Поспелов Л.Е. Антигены НLА у больных с ранним, поздним и серорезистентным сифилисом // Вестн. дерматологии и венерологии. 1992. № 8. С. 14—18.
- 13. Яздовский В.В. НLА и аллергические заболевания // Пульмонология.1994. № 4. С. 6—19.
- Bengtsson B., Thomson G. Measuring the strength of associations between HLA antigens and diseases // Tissue Antigens. 1981.
 V. 18. P. 356.
- Mattiuz P., Ihde D., Piazza A. et al. New approaches to the population genetics and segregation analysis of the HLA-system // Histocompatibility Testing. Copenhagen, 1970. P. 193.
- 16. Tait B., Drummond B., Varney M. et al. HLA-DRBI *0401 is associated with susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus independently of the FQB1 locus // Eur. J. Immunogenet. 1995. V. 22. P. 289—297.
- Yasunaga S., Kimura A., Hamaguchi K. et al. Different contributions of HLA-DR and DQ genes in susceptibility and resistance to insulindependent diabetes mellitus (IDDM) // Tissue Antigens. 1996. V. 47. P. 37—48.

Поступила в редакцию 21.05.2007 г.