

ИДЕНТИФИКАЦИЯ HLA-ГАПЛОТИПОВ В КАЧЕСТВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Кудряшов С.И., Карзакова Л.М.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Резюме. Одной из актуальных проблем медицины является выяснение патогенетических механизмов гломерулонефритов (ГН) с рефрактерным нефротическим синдромом (НС). В 30% случаев рефрактерный НС имеет генетическую природу. Роль генов системы гистосовместимости человека (HLA) в развитии рефрактерного НС изучена не достаточно. Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации двухлокусных гаплотипов аллелей генов HLA класса II с ГН, проявляющимися рефрактерным НС. В рамках данной работы было проведено типирование генов HLA класса II у 136 больных ГН с НС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), включавшее идентификацию 13 аллелей локуса DRB1, 8 – DQA1, и 12 – DQB1. Когорта обследованных была разделена на две группы – группу больных с рефрактерным НС и группу больных с редкими рецидивами, с отсутствием рефрактерности к проводимой терапии. В исследование отбирали лиц чувашской национальности. В исследуемых группах пациентов определяли величины неравновесного сцепления аллелей (D) для выявления характерных двухлокусных гаплотипов и их частоту по формулам Piazza A. и соавт. Для оценки ассоциации рефрактерного НС с HLA-гаплотипами рассчитывали величины относительных рисков (ОР) по формуле Woolf B. и Haldane J. Статистическую значимость ассоциации оценивали по двустороннему точному методу Фишера для четырехпольных таблиц (P_F). Наибольшее значение ОР было установлено у гаплотипа HLA- DRB1*11(05)-DQA1*0301. Его величина составила 42,1 ($P_F = 0,005$). Другой статистически значимой была величина ОР у гаплотипа HLA-DRB1*15(02)-DQB1*0602-8, равнявшаяся 0,2 ($P_F = 0,004$). Значение данного показателя меньше 1, что свидетельствует о его отрицательной связи с рефрактерным НС. В результате проведенного исследования в HLA-генотипе лиц чувашской популяции обнаружен гаплотип DRB1*11(05)-DQA1*0301, связанный с повышенным риском развития рефрактерного НС, и протективный гаплотип DRB1*15(02)-DQB1*0602-8, снижающий риск возникновения рефрактерности НС к иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: HLA-гаплотипы, гломерулонефриты, нефротический синдром, рефрактерность к терапии, гены гистосовместимости человека, рецидивы нефротического синдрома

Адрес для переписки:

Карзакова Луиза Михайловна
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет
имени И.Н. Ульянова»
428015, Россия, Чувашская Республика, г. Чебоксары,
Московский пр., 15.
Тел.: 8 (903) 358-82-89.
E-mail: luizak58@mail.ru

Address for correspondence:

Louise M. Karzakova.
I. Ulyanov Chuvash State University
15 Moscovsky Ave
Cheboksary, Chuvash Republic
428015 Russian Federation
Phone: +7 (903) 358-82-89.
E-mail: luizak58@mail.ru

Образец цитирования:

С.И. Кудряшов, Л.М. Карзакова «Идентификация HLA-гаплотипов в качестве генетических маркеров гломерулонефритов с рефрактерным нефротическим синдромом» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 4. С. 853-860. doi: 10.15789/1563-0625-ИОН-16846

© Кудряшов С.И., Карзакова Л.М., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.I. Kudryashov, L.M. Karzakova "Identification of HLA haplotypes as genetic markers of glomerulonephritis with refractory nephrotic syndrome", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 4, pp. 853-860.
doi: 10.15789/1563-0625-ИОН-16846

© Kudryashov S.I., Karzakova L.M., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ИОН-16846

IDENTIFICATION OF HLA HAPLOTYPES AS GENETIC MARKERS OF GLOMERULONEPHRITIS WITH REFRACTORY NEPHROTIC SYNDROME

Kudryashov S.I., Karzakova L.M.

I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Abstract. One of the urgent problems of medicine is to clarify the pathogenetic mechanisms of glomerulonephritis (GN) with refractory nephrotic syndrome (NS). In 30% of cases, refractory NS has a genetic nature. The role of human histocompatibility system (HLA) genes in the development of refractory NS has not been sufficiently studied. The purpose of this study was to study the association of two-locus haplotypes of HLA class II gene alleles with GN manifested by refractory NS. The typing of HLA class II genes in 136 patients with NS was performed by polymerase chain reaction (PCR), which included the identification of 13 alleles of the DRB1, 8 – DQA1, and 12 – DQB1 loci. The cohort of the examined patients was divided into two groups: a group of patients with refractory NS and a group of patients with rare relapses, with a lack of refractoriness to the therapy. Persons of Chuvash nationality were selected for the study. In the studied groups of patients, the values of the nonequilibrium coupling of alleles (D) were determined to identify characteristic two-locus haplotypes and their frequency according to the formulas of Piazza A. and coauthors. To assess the association of refractory NS with HLA haplotypes, relative risk values (RR) were calculated using the formula Woolf B. and Haldane J. The statistical significance of the association was assessed using the two-sided Fisher exact method for four-field tables (P_F). The highest value of RR was found in the haplotype HLA-DRB1*11(05)-DQA1*0301. Its value was 42.1 ($P_F = 0.005$). Another statistically significant value was the RR value of the haplotype HLA-DRB1*15(02)-DQB1*0602-8, equal to 0.2 ($P_F = 0.004$). As a result of the study, the haplotype DRB1*11(05)-DQA1*0301, associated with an increased risk of refractory NS, and the protective haplotype DRB1*15(02)-DQB1*0602-8, reducing the risk of refractory NS were found in the HLA genotype of individuals in the Chuvash population.

Keywords: HLA haplotypes, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, refractory to therapy, human histocompatibility genes, recurrence of nephrotic syndrome

Введение

Одной из актуальных проблем медицины является выяснение патогенетических механизмов гломерулонефритов (ГН) с нефротическим синдромом (НС), которыми заболевают преимущественно лица молодого трудоспособного возраста. Актуальность данной проблемы акцентируется в связи с развитием у 10-15% пациентов с НС резистентности к инициальной терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Такие случаи НС относят к стероидрезистентным. Больше чем у половины больных ГН с стероидчувствительным НС развиваются рецидивы заболевания. При повторном назначении стероидов может развиться стероидзависимость. Как стероидрезистентный НС, так и его стероидзависимый вариант способны вызвать развитие рефрактерного НС, отличающегося «часто рецидивирующим» или персистирующим те-

чением. Механизмы развития рефрактерного НС гетерогенны. В 30% случаев рефрактерного НС обнаруживаются генетические мутации. На сегодняшний день идентифицировано 70 генов, ассоциированных со стероидрезистентным НС [4]. Наиболее значимыми мутациями при НС являются те, которые связаны с однонуклеотидными заменами генов трансмембранного рецептора фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R), экспрессирующегося на подоцитах, и подоцитарного гена аполипопротеина L1 (APOL1) [14]. Причины развития остальных 70% «идиопатических» случаев рефрактерного НС все еще не ясны. В тех случаях, когда не выявляется связь с генами структурных и регуляторных белков подоцитов, причина формирования рефрактерности НС может быть связана с другими системами генов. Известно о наличии выраженной связи развития аутоим-

мунной патологии, к разряду которой относятся ГН с НС (мембранозная нефропатия – МНП, нефропатия с минимальными изменениями – НПМИ, фокально-сегментарный гломерулосклероз – ФСГС) с генами иммунного ответа – HLA класса II. Так описаны HLA-ассоциации при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, сахарном диабете типа 1 [6, 16]. Установлены ассоциации однонуклеотидных мутаций гена HLA-DQA1 – полиморфизма rs2187668 с развитием МНП – наиболее распространенного гистоморфологического варианта первичного НС у взрослых [11], полиморфизмов rs1129740 и rs1071630 – со стероидчувствительной НПМИ у детей [5]. Связь rs2187668 со стероидчувствительным НС подтвердилась в различных этнических популяциях [3]. Однако данные мутированные аллели редко встречались у пациентов с рефрактерным НС [2]. Литературные данные по изучению влияния классических аллелей HLA-генов на заболеваемость и рефрактерность ГН с НС весьма скудные и полученные разными исследователями результаты не совпадают [1, 9, 13]. Так, по данным Sekula P. и соавт. [9], аллель DQA1*0501 связан с повышенным риском развития таких морфологических вариантов ГН с НС, как МНП и ФСГС. Результаты ранее проведенного нами исследования свидетельствовали о том, что HLA-DQA1*0501 является аллелем, определяющим устойчивость к развитию рефрактерного НС в чувашской популяции [1]. Более значимо при изучении HLA-ассоциаций заболеваний исследование частоты гаплотипов – неравновесно положительно сцепленных аллелей разных локусов в хромосоме.

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации двухлокусных гаплотипов аллелей HLA-генов класса II с ГН, проявляющимся рефрактерным НС.

Материалы и методы

В рамках данной работы было проведено типирование генов HLA класса II у больных ГН с НС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), включавшее идентификацию 13 аллелей локуса DRB1, 8 – DQA1, и 12 – DQB1 (подробный список идентифицируемых аллелей приведен в ранее опубликованной статье [1], в разделе «Материалы и методы»). ДНК выделяли из венозной крови с помощью набора реагентов «Проба – Рапид – Генетика» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) в соответствии с прилагаемой к набору инструкцией, для проведения ПЦР использовали наборы

реагентов «HLA-ДНК-ТЕХ» и детектирующий амплификатор «ДТ прайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Программирование этапов ПЦР и детекция результатов ПЦР осуществлялись на основе программного обеспечения RealTime_PCR, приложенного к детектирующему амплификатору.

ГН диагностировали, основываясь на данных клинических, лабораторных, лучевых и гистоморфологических исследований. В исследование было отобрано 136 пациентов, среди которых у 42,7% была установлена МНП, у 32,2% – ФСГС, у 23% – НПМИ, у 2,3% – другие гистоморфологические формы ГН. В момент постановки диагноза средний показатель возраста больных ГН составлял $42,8 \pm 6,9$ года. В группе больных мужчины составляли 68,5%. У 37,2% больных НС имел часто рецидивирующее течение, а у 12,1% НС имел персистирующее течение. НС идентифицировали на основании обнаружения гиперпротеинурии выше значения 3,5 г в сутки, гипоальбуминемии менее 28 г/л, гиперхолестеринемии более 6,6 ммоль/л и кардинального клинического признака – массивных отеков. Рефрактерность НС к лечению устанавливали по анамнестическим данным в соответствии со следующими критериями: 1) НС с частыми рецидивами: рецидив ≥ 2 раз за 6 месяцев или ≥ 4 раза за 12 месяцев; 2) стероидозависимость НС: рецидив произошел в течение 2 недель после стероидной терапии; 3) отсутствие эффекта от применения одного курса иммуносупрессивной терапии при лечении МНП; 4) непереносимость стероидов; 5) стероидрезистентность НС: НПМИ или ФСГС не реагировали на лечение ГКС в течение 12 недель. Когорта обследованных была разделена на две группы – группу больных с рефрактерным НС и группу больных с отсутствием рефрактерности к проводимой терапии. В исследование отбирали лиц чувашской национальности в связи с тем, что для каждой этнической популяции характерны специфические черты HLA-профиля. В исследуемых группах определяли величины неравновесного сцепления аллелей (D) для выявления характерных двухлокусных гаплотипов и их частоту по формулам Piazza A. и соавт. [7]. Для оценки ассоциации рефрактерного НС с HLA-гаплотипами рассчитывали величины относительных рисков (OR) по формуле Woolf B. и Haldane J. [12]. Статистическую значимость ассоциации оценивали по двустороннему точному методу Фишера для четырехпольных таблиц (P_F).

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования выявили ряд различий по частоте представленности гаплотипов в изучаемых группах пациентов с ГН (табл. 1). В обеих группах пациентов встречались по 8 общих вариантов гаплотипов, содержащих по одному аллелю из каждого из двух локусов DRB1 и DQB1 – это DRB1*01-DQA1*0101, DRB1*16(02)-DQA1*0102, DRB1*03-DQA1*0501, DRB1*04-DQA1*0301, DRB1*12(05)-DQA1*0501, DRB1*13(06)-DQA1*0103, DRB1*07-DQA1*0201 и DRB1*08-DQA1*0401.

Наиболее часто выявлялся и в первой группе больных, и во второй гаплотип DRB1*01-DQA1*0101. Кроме того, у больных ГН с рефрактерным НС было обнаружено 4 дополнительных гаплотипа – DRB1*15(02)-DQA1*0401, DRB1*03-DQA1*0201, DRB1*11(05)-DQA1*0301 и DRB1*14(06)-DQA1*0101, не встречавшиеся в группе сравнения. В последней выявлялся гапто-

тип DRB1*11(05)-DQA1*0501, который не обнаруживался у больных с рефрактерным НС.

В исследуемых группах пациентов было обнаружено 9 совпадающих вариантов гаплотипов, содержащих по аллелю из следующей пары локусов – DRB1 и DQB1 (табл. 2). Два гаплотипа (DRB1*04-DQB1*0301 и DRB1*07-DQB1*02) выявлялись лишь в группе больных с рефрактерным НС, в то время как другой гаплотип DRB1*12(05)-DQB1*0301 обнаруживался лишь в сравниваемой группе больных.

Изучение сочетаний аллелей локусов DQA1 и DQB1 выявило 6 общих для исследуемых групп пациентов гаплотипов (DQA1*0101-DQB1*0501, DQA1*0102-DQB1*0602-8, DQA1*0103-DQB1*0602-8, DQA1*0201-DQB1*02, DQA1*0301-DQB1*0302 и DQA1*0301-DQB1*0303) и 7 – различающихся, среди которых 4 гаплотипа – DQA1*0102-DQB1*0502/0504, DQA1*0103-DQB1*0305, DQA1*0201-DQB1*0303 и DQA1*0301-DQB1*0301 обнаруживались

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ АССОЦИАЦИЙ АЛЛЕЛЕЙ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ НЕРАВНОВЕСНЫМ СЦЕПЛЕНИЕМ ЛОКУСОВ HLA-DRB1 И -DQA1 У БОЛЬНЫХ ГН С НС

TABLE 1. INDICATORS OF ASSOCIATIONS OF ALLELES WITH POSITIVE NONEQUILIBRIUM COUPLING OF HLA-DRB1 AND -DQA1 LOCI IN PATIENTS WITH NS

HLA-гаплотип HLA-haplotype	Больные ГН с НС / Patients with GN with NS			
	Отсутствие рефрактерности к лечению Lack of refractoriness to treatment n = 78		Рефрактерный НС Refractory NS n = 58	
	D	H	D	H
DRB1*01-DQA1*0101	0,1517***	0,1951 (19,5%)	0,1576***	0,2382 (23,8%)
DRB1*15(02)-DQA1*0102	0,0318*	0,0462	0,0711***	0,096 (9,6%)
DRB1*15(02)-DQA1*0401		–	0,0158*	0,0176 (1,76%)
DRB1*16(02)-DQA1*0102	0,0281***	0,0326 (3,3%)	0,0563***	0,0771 (7,7%)
DRB1*03-DQA1*0201		–	0,0241*	0,0374 (3,7%)
DRB1*03-DQA1*0501	0,101***	0,1362 (13,6%)	0,0609***	0,0716 (7,2%)
DRB1*04-DQA1*0301	0,0837***	0,1043 (10,4%)	0,1238***	0,1452 (14,5%)
DRB1*11(05)-DQA1*0301		–	0,0441***	0,0522 (5,2%)
DRB1*11(05)-DQA1*0501	0,0691***	0,0936	–	–
DRB1*12(05)-DQA1*0501	0,0337**	0,0477 (4,8%)	0,0148*	0,0174 (1,7%)
DRB1*13(06)-DQA1*0103	0,052***	0,0605 (6,1%)	0,0319***	0,0349 (3,5%)
DRB1*14(06)-DQA1*0101		–	0,0261*	0,0366 (3,7%)
DRB1*07-DQA1*0201	0,0853***	0,0932 (9,3%)	0,0953***	0,1187 (11,9%)
DRB1*08-DQA1*0401	0,0122**	0,0124 (1,2%)	0,0171***	0,0174 (1,7%)

Примечание. D – коэффициент неравновесного сцепления аллелей; H – частота гаплотипов, в долях (%); звездочками отмечены уровни статистически значимой неравновесной сцепленности аллелей (D) с рефрактерным НС по двустороннему точному критерию Фишера для четырехпольных таблиц (* – $p_F < 0,05$; ** – $p_F < 0,01$; *** – $p_F < 0,001$).

Note. D, the coefficient of nonequilibrium coupling of alleles; H, the frequency of haplotypes, in fractions (%); asterisks indicate the levels of statistically significant nonequilibrium coupling of alleles (D) with refractory NS according to the two-sided Fisher exact criterion for four-field tables (*, $p_F < 0.05$; **, $p_F < 0.01$; ***, $p_F < 0.001$).

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ АССОЦИАЦИЙ АЛЛЕЛЕЙ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ НЕРАВНОВЕСНЫМ СЦЕПЛЕНИЕМ ЛОКУСОВ HLA-DRB1 И -DQB1 У БОЛЬНЫХ ГН С НС

TABLE 2. INDICATORS OF ASSOCIATIONS OF ALLELES WITH POSITIVE NONEQUILIBRIUM COUPLING OF HLA-DRB1 AND -DQB1 LOCI IN PATIENTS WITH NS

HLA-гаплотип HLA-haplotype	Больные ГН с НС / Patients with GN with NS			
	Отсутствие рефрактерности к лечению Lack of refractoriness to treatment n = 78		Рефрактерный НС Refractory NS n = 58	
	D	H	D	H
DRB1*01-DQB1*0501	0,1387***	0,1783 (17,8%)	0,1671***	0,2347 (23,5%)
DRB1*15(02)-DQB1*0602-8	0,0919***	0,1109 (11,1%)	0,0563***	0,0759 (7,6%)
DRB1*16(02)-DQB1*0502/0504	0,0311***	0,0325 (3,2%)	0,0664***	0,0753 (7,5%)
DRB1*03-DQB1*02	0,1146***	0,1367 (13,7%)	0,0637***	0,0732 (7,3%)
DRB1*04-DQB1*0301		–	0,0467*	0,0657 (6,6%)
DRB1*04-DQB1*0302	0,0333***	0,0392 (3,9%)	0,0452***	0,0524 (5,2%)
DRB1*11(05)-DQB1*0301	0,0784***	0,0943 (9,4%)	0,0463***	0,0535 (5,3%)
DRB1*12(05)-DQB1*0301	0,0382***	0,0473 (4,7%)	–	
DRB1*13(06)-DQB1*0602-8	0,049***	0,0679 (6,8%)	0,0563***	0,0727 (7,3%)
DRB1*07-DQB1*02		–	0,0548***	0,0715 (7,1%)
DRB1*08-DQB1*0401/0402	0,0122**	0,0124 (1,2%)	0,0171***	0,0174 (1,7%)
DRB1*09-DQB1*0303	0,0596***	0,0666 (6,7%)	0,0161*	0,0173 (1,7%)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ АССОЦИАЦИЙ АЛЛЕЛЕЙ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ НЕРАВНОВЕСНЫМ СЦЕПЛЕНИЕМ ЛОКУСОВ HLA-DQA1 И – DQB1 У БОЛЬНЫХ ГН С НС

TABLE 3. INDICATORS OF ASSOCIATIONS OF ALLELES WITH POSITIVE NONEQUILIBRIUM COUPLING OF HLA-DQA1 AND – DQB1 LOCI IN PATIENTS WITH NS

HLA-гаплотип HLA-haplotype	Больные ГН с НС / Patients with GN with NS			
	Отсутствие рефрактерности к лечению Lack of refractoriness to treatment n = 78		Рефрактерный НС Refractory NS n = 58	
	D	H	D	H
DQA1*0101-DQB1*0501	0,1517***	0,1951	0,1576***	0,2382
DQA1*0102-DQB1*0502/0504		–	0,0563***	0,0811
DQA1*0102-DQB1*0602-8	0,0619***	0,0882	0,0952***	0,1408
DQA1*0103-DQB1*0305		–	0,0168*	0,0171
DQA1*0103-DQB1*0602-8	0,062***	0,0775	0,0299**	0,0331
DQA1*0201-DQB1*02	0,0308*	0,0462	0,0374***	0,064
DQA1*0201-DQB1*0303		–	0,0441***	0,0574
DQA1*0301-DQB1*0301		–	0,0645***	0,0859
DQA1*0301-DQB1*0302	0,0393***	0,0484	0,0441***	0,0522
DQA1*0301-DQB1*0303	0,056***	0,0756	0,0384*	0,0491
DQA1*0301-DQB1*0305	0,0279**	0,0336		–
DQA1*0501-DQB1*02	0,1056***	0,1531		–
DQA1*0501-DQB1*0301	0,0965***	0,1458		–

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

в группе пациентов с рефрактерным НС, но не в сравнимой группе, а 3 гаплотипа (DQA1*0301-DQB1*0305, DQA1*0501-DQB1*02, DQA1*0501-DQB1*0301) — лишь в группе пациентов с НС, не рефрактерным к лечению (табл. 3).

С целью изучения связи рефрактерного НС с обнаруженными гаплотипами были определены величины ОР. Наибольшее значение ОР было характерно для гаплотипа DRB1*11(05)-DQA1*0301. При этом его величина была значительно больше 1 и составляла 42,1 ($p_F = 0,005$). Следовательно, наличие в генотипе пациента гаплотипа DRB1*11(05)-DQA1*0301 повышает риск развития рефрактерного НС в 42,1 раза. Другим статистически значимым было значение ОР у гаплотипа DRB1*15(02)-DQB1*0602-8, равнявшееся 0,2 ($p_F = 0,004$). Дробное значение данного показателя свидетельствует об отрицательной связи рассматриваемого гаплотипа с рефрактерным НС. Реципрокное значение ОР составило 5, указывая на то, что наличие в генотипе пациента сочетания аллелей DRB1*15(02)-DQB1*0602-8 уменьшает риск возникновения рефрактерности к лечению в 5 раз. ОР остальных гаплотипов были статистически не значимыми.

Из литературы известно об ассоциации развития МНП с гаплотипом DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 [9]. Данный гаплотип увеличивает риск развития и других аутоиммунных заболеваний [10]. Однако результаты исследования, проведенные в японской популяции, свидетельствуют об ассоциации МНП с другим гаплотипом — DRB1*15:01—HLA-DQB1*06:02 [13]. При обследовании детей афроамериканского происхождения и детей из Южной Азии была установлена связь развития стероидчувствительного НС с гаплотипом DQA1*0201-DQB1*0201-DRB1*0701 [2]. В индийской популяции аллелем предрасположенности к развитию стероидчувствительного НС у детей оказался гаплотип DRB1*07-DQB1*02 [8]. Приведенные данные доказывают, что ГН с НС являются HLA-ассоциированными заболеваниями, HLA-маркеры которых имеют этнические различия. Механизмы участия HLA в развитии ГН с НС, как и любой другой аутоиммунной патологии, до конца не расшифрованы. Полагают, что молекулы, кодируемые генами HLA класса II, как известно, контролирующие процессинг и/или презентацию антигенов в адаптивном иммунном ответе, в условиях присутствия дополнительных

факторов (например, мутация структурных или регуляторных белков подоцитов) или определенных триггеров окружающей среды, могут обуславливать синтез специфических аутоантител, вызывающих заболевание [11]. В приведенных выше исследованиях авторы отмечали, что HLA-гаплотипы, ассоциированные с риском развития МНП, не влияли на чувствительность/рефрактерность НС к проводимой терапии ГКС, функциональное состояние почек и выживаемость пациентов в течение периода наблюдения [13].

Результаты настоящего исследования позволили установить, что два HLA-гаплотипа ассоциированы с развитием ГН с рефрактерным НС, один из которых (DRB1*11(05)-DQA1*0301) повышает риск развития рефрактерного НС, а другой (DRB1*15(02)-DQB1*0602-8) — снижает. В связи с полученными результатами заслуживают внимания данные Magistrone R. и соавт. о том, что аллель DQB1*06:02 снижает риск развития сахарного диабета типа 1, принадлежащего к ряду аутоиммунных заболеваний [6]. Протективные свойства обнаружены и у аллеля DRB1*15(02) при системной красной волчанке [16]. Однако результаты ранее проведенного нами исследования не указывали на связь данных аллелей с рефрактерным НС [1], в то время как результаты настоящего исследования свидетельствуют о снижении риска развития рефрактерного НС при сочетанной представленности в HLA-генотипе пациента аллелей DRB1*15(02) и DQB1*0602-8 в составе одного гаплотипа. Предполагают, что протективные гаплотипы предотвращают развитие аутоиммунной патологии или за счет блокирования HLA-специфичностей, обуславливающих развитие аутоиммунной патологии, или путем индукции Т-регуляторных клеток (Treg), способных блокировать эффекторные Т-клетки [15].

Заключение

В результате проведенного исследования обнаружены в HLA-генотипе лиц чувашской популяции гаплотип DRB1*11(05)-DQA1*0301, повышающий в 42,1 раза риск развития рефрактерного НС, и протективный гаплотип DRB1*15(02)-DQB1*0602-8, снижающий риск возникновения рефрактерности НС к иммуносупрессивной терапии в 5 раз.

Список литературы / References

1. Кудряшов С.И., Стенина М.А., Карзакова Л.М., Соколова Е.В., Кузина О.В. HLA-Ассоциации гломерулонефритов с рефрактерным нефротическим синдромом // Современные проблемы науки и образования, 2023. № 6. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id = 33113>. [Kudryashov S.I., Stenina M.A., Karzakova L.M., Sokolova E.V., Kuzina O.V. HLA-associations of glomerulonephritises with refractory nephrotic syndrome. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2023, no. 6. [Electronic resource]. Access mode: <https://science-education.ru/ru/article/view?id = 33113>. (In Russ.)]
2. Adeyemo A., Esezobor C., Solarin A., Abeyagunawardena A., Kari J.A., El Desoky S., Greenbaum L.A., Kamel M., Kallash M., Silva C., Young A., Hunley T.E., de Jesus-Gonzalez N., Srivastava T., Gbadegesin R. HLA-DQA1 and APOL1 as risk loci for childhood-onset steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.*, 2018, Vol. 71, no. 3, pp. 399-406.
3. Bao L., Li J., Hu S., Wu X. Association between the HLA-DQA1 rs2187668 polymorphism and risk of idiopathic membranous nephropathy: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018, Vol. 97, no. 44, e13031. doi: 10.1097/MD.00000000000013031.
4. Bierzynska A., McCarthy H. J., Soderquest K., Sen E.S., Colby E., Ding W.Y., Nabhan M.M., Kerecuk L., Hegde S., Hughes D., Marks S., Feather S., Jones C., Webb N.J., Ognjanovic M., Christian M., Gilbert R.D., Sinha M.D., Lord G.M., Simpson M., Koziell A.B., Welsh G.I., Saleem M.A. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int.*, Vol. 91, no. 4, pp. 937-947.
5. Gbadegesin R.A., Adeyemo A., Webb N.J., Greenbaum L.A., Abeyagunawardena A., Thalagahagoda S., Kale A., Gipson D., Srivastava T., Lin J.J., Chand D., Hunley T.E., Brophy P.D., Bagga A., Sinha A., Rheault M.N., Ghali J., Nicholls K., Abraham E., Janjua H.S., Omoloja A., Barletta G.M., Cai Y., Milford D.D., O'Brien C., Awan A., Belostotsky V., Smoyer W.E., Homstad A., Hall G., Wu G., Nagaraj S., Wigfall D., Foreman J., Winn M.P. Mid-West pediatric nephrology consortium. HLA-DQA1 and PLCG2 are candidate risk loci for childhood-onset steroid-sensitive nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2015, Vol. 26, no. 7, pp. 1701-1710.
6. Magistroni R., D'Agati V.D., Appel G.B., Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int.*, 2015, Vol. 88, no. 5, pp. 974-989.
7. Piazza A., Mattiuz P.L., Richiardi P. A computer program library for a tissue typing laboratory. *Tissue Antigens*, 1972, Vol. 2, no. 2, pp. 156-162.
8. Ramanathan A.S., Senguttuvan P., Chinniah R., Vijayan M., Thirunavukkarasu M., Raju K., Mani D., Ravi P.M., Rajendran P., Krishnan J.I., Karuppiyah B. Association of HLA-DR/DQ alleles and haplotypes with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*, 2016, Vol. 21, no. 9, pp. 745-752.
9. Sekula P., Li Y., Stanescu H.C., Wuttke M., Ekici A.B., Bockenhauer D., Walz G., Powis S.H., Kielstein J.T., Brenchley P.; GCKD Investigators; Eckardt K.U., Kronenberg F., Kleta R., Köttgen A. Genetic risk variants for membranous nephropathy: extension of and association with other chronic kidney disease aetiologies. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2017, Vol. 32, no. 2, pp. 325-332.
10. Singh G., Singh U., Singh S.K., Singh S. Immunogenetic study of diabetes mellitus in relation to HLA DQ and DR. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2020, Vol. 24, no. 4, pp. 325-332.
11. Stanescu H.C., Arcos-Burgos M., Medlar A., Bockenhauer D., Köttgen A., Dragomirescu L., Voinescu C., Patel N., Pearce K., Hubank M., Stephens H.A., Laundry V., Padmanabhan S., Zawadzka A., Hofstra J.M., Coenen M.J., den Heijer M., Kiemeny L.A., Bacq-Daian D., Stengel B., Powis S.H., Brenchley P., Feehally J., Rees A.J., Debiec H., Wetzels J.F., Ronco P., Mathieson P.W., Kleta R. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2011, Vol. 364, no. 7, pp. 616-626.
12. Svejgaard A., Jersild C., Nielsen L.S., Bodmer W.F. HL-A antigens and disease. Statistical and genetical considerations. *Tissue Antigens.*, 1974, Vol. 4, no. 2, pp. 95-105.
13. Thiri M., Honda K., Kashiwase K., Mabuchi A., Suzuki H., Watanabe K., Nakayama M., Watanabe T., Doi K., Tokunaga K., Noiri E. High-density association mapping and interaction analysis of PLA2R1 and HLA regions with idiopathic membranous nephropathy in Japanese. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 9, no. 6, 38189. doi: 10.1038/srep38189.
14. Wang H.Y., Cui Z., Xie L.J., Zhang L.J., Pei Z.Y., Chen F.J., Qu Z., Huang J., Zhang Y.M., Wang X., Wang F., Meng L.Q., Cheng X.Y., Liu G., Zhou X.J., Zhang H., Debiec H., Ronco P., Zhao M.H. HLA class II alleles differing by a single amino acid associate with clinical phenotype and outcome in patients with primary membranous nephropathy. *Kidney Int.*, 2018, Vol. 94, no. 5, pp. 974-982.

15. Wen X., Yang J., James E., Chow I.T., Reijonen H., Kwok W.W. Increased islet antigen-specific regulatory and effector CD4+ T cells in healthy individuals with the type 1 diabetes-protective haplotype. *Sci. Immunol.*, 2020, Vol. 5, eaax8767. doi: 10.1126/sciimmunol.aax8767.

16. Zhang J., Ai R., Chow F. The polymorphism of HLA-DR and TNF B loci in northern Chinese Han nationality and susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Chin. Med. Sci. J.*, 1997, Vol. 12, no. 2, pp. 107-110.

Авторы:

Кудряшов С.И. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Карзакова Л.М. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Authors:

Kudryashov S.I., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Diseases with the Course of Clinical Immunology, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Karzakova L.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Diseases with the Course of Clinical Immunology, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Поступила 01.04.2024
Отправлена на доработку 03.04.2024
Принята к печати 12.04.2024

Received 01.04.2024
Revision received 03.04.2024
Accepted 12.04.2024