

- type 2 diabetes risk genes provide new insights in insulin secretion mechanisms. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 93 (Suppl. 1): S9–24.
17. Roder M.E., Knip M., Hartling S.G., Akerblom H.K., Binder C. Disproportionately elevated proinsulin levels precede the onset of insulin-dependent diabetes mellitus in siblings with low first phase insulin responses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79 (6): 1570–5.
  18. Spinass G.A., Snorgaard O., Hartling S.G., Oberholzer M., Berger W. Elevated proinsulin levels related to islet cell antibodies in first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes Care.* 1992; 15 (5): 632–7.
  19. Vauhkonen I., Niskanen L., Knip M., Mykkänen L.M., Haffner S., Uusitupa M. et al. Subtle hyperproinsulinaemia characterises the defective insulin secretory capacity in offspring of glutamic acid decarboxylase antibody-positive patients with latent autoimmune diabetes mellitus in adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153 (2): 265–73.
  20. Lotosh N.Yu., Selishcheva A.A., Nadorov S.A., Badyshov B.A., Volkov I.E., Savel'ev S.V. Proinsulin level in the blood of children with type 1 diabetes with different duration. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2013; 59 (5): 563–9. (in Russian)
  21. Poteryaeva O.N., Russkikh G.S., Panin L.E. Analysis of the activity of matrix metalloproteinases and  $\alpha$ -1 proteinase inhibitor in the serum of patients with type 2 diabetes. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2011; 152 (11): 509–10. (in Russian)
  22. Klysik A.B., Naduk-Kik J., Hrabec Z., Gos R., Hrabec E. Intraocular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with diabetes mellitus with without diabetes retinopathy. *Arch. Med. Sci.* 2010; 6 (3): 375–81.
  23. Portik-Dobos V., Anstadt M.P., Hutchinson J., Bannan M., Ergul A. Evidence for a matrix metalloproteinase induction/activation system in arterial vasculature and decreased synthesis and activity in diabetes. *Diabetes.* 2002; 51 (10): 3063–8.
  24. Rittie L., Berton A., Monboisse J.C., Hornebeck W., Gillery P. Decreased contraction of glycosylated collagen lattices coincides with impaired matrix metalloproteinase production. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 264 (2): 488–92.
  25. Lan C.C., Liu I.H., Fang A.H., Wen C.H., Wu C.S. Hyperglycaemic conditions decrease cultured keratinocyte mobility: implications for impaired wound healing in patients with diabetes. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159 (5): 1103–15.
  26. Scheede-Bergdahl C., Bergdahl A., Schjerling P., Qvortrup K., Koskinen S.O., Dela F. Exercise-induced regulation of matrix metalloproteinases in the skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2014; 11 (5): 324–34.
  27. Suzuki D. Metalloproteinases in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nephron.* 1998; 80 (2): 125–33.
  28. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshel'skaya O.A., Vinnitskaya I.V., Trubacheva O.A. The system of matrix metalloproteinases and the secretion of cytokines in type 2 diabetes and breach of tolerance to carbohydrates associated with hypertension. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2013; 156 (11): 578–81. (in Russian)

Поступила 15.11.16

Принята к печати 29.11.16

## ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.155.392-092:612.6.02.017.11-07

Буркитбаев Ж.К.<sup>1</sup>, Рамильева И.Р.<sup>1</sup>, Турганбекова А.А.<sup>1</sup>, Баймукашева Д.К.<sup>1</sup>, Имашпаев Д.<sup>1</sup>, Исаев Т.К.<sup>2</sup>

### ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧНОСТЕЙ HLA У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

<sup>1</sup>Научно-производственный центр крови, Астана, Казахстан;

<sup>2</sup>Республиканский центр крови, Астана, Казахстан

По результатом нашего исследования предположили, что ген HLA-B\*54 I класса можно рассматривать в популяции как резистентный по отношению к развитию онкогематологических заболеваний. HLA-B\*38, HLA-DRB1\*13 можно считать генами, обладающими протективным эффектом по отношению к развитию онкогематологических заболеваний. На данный момент по локусам HLA-A, HLA-C, HLA-DQB1 статистически значимых различий не наблюдают, что говорит о необходимости дальнейшего изучения системы HLA по отношению к онкогематологическим заболеваниям.

Ключевые слова: распределения HLA; специфичность HLA; онкогематологические больные.

Для цитирования: Буркитбаев Ж.К., Рамильева И.Р., Турганбекова А.А., Баймукашева Д.К., Имашпаев Д., Исаев Т.К. Характер распределения специфичностей HLA у онкогематологических больных. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62 (5): 282-285. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-5-282-285>

Burkitbaev J.K.<sup>1</sup>, Ramileva I.R.<sup>1</sup>, Turganbekova A.A.<sup>1</sup>, Baimukasheva D.K.<sup>1</sup>, Imashpaev D.I., Isaev T.K.<sup>2</sup>

THE CHARACTER OF DISTRIBUTION OF HLA SPECIFICITIES IN ONCOLOGICAL PATIENTS

<sup>1</sup>The R&D production center of blood, Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup>The Republican center of blood, Astana, Kazakhstan

The study results permitted to surmise that gene HLA-B\*54 class I can be considered in population as a resistant one in relation to development of oncohematological diseases. HLA-B\*38, HLA-DRB1\*13 can be considered as genes having protective effect in relation to development of oncohematological diseases. At a given point of time, there is no statistically reliable differences in

*loci HLA-A, HLA-C, HLA-DQB1 that testify necessity of further investigation of HLA system in relation to oncohematological diseases.*

**Key words:** *HLA distribution; HLA specificity; oncohematological patients.*

**For citation:** *Burkitbaev J.K., Ramileva I.R., Turganbekova A.A., Baimykasheva D.K., Imashpaev D., Isaev T.K. The character of distribution of HLA specificities in oncological patients. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (5): 282-285. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-5-282-285>*

**For correspondence:** *Magzumova Raushan Ziyadinovna. e-mail: magrz@mail.ru*

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 20.08.2016  
Accepted 29.11.2016

Заболевания системы крови – одна из основных проблем здравоохранения во всем мире. Проблема лейкозов весьма актуальна в современной онкогематологии. Составляя приблизительно 8% общего числа всех злокачественных новообразований, лейкозы входят в число 6 самых частых видов рака [1, 2]. Во всем мире наметилась тенденция к увеличению заболеваемости лейкозами [1, 2].

Процесс онкогенеза заключается в патологических изменениях вначале на молекулярном, а затем на клеточном уровне, а предрасположенность к злокачественным новообразованиям и опухолевая прогрессия могут модифицироваться аллельными полиморфизмами различных генов [3]. Одна из наиболее полиморфных генетических систем человека – система HLA. Выявление ассоциативных связей с заболеваниями позволяет не только использовать продукты HLA в качестве маркеров наследственной предрасположенности, но и помогает прогнозировать особенности течения заболеваний [4]. По результатам нескольких популяционных исследований выявлено, что HLA имеет связь с более 40 заболеваниями. В разных популяциях выраженность HLA варьирует. Основными причинами данной вариации можно назвать социальную стратификацию, основанную на географии, языке, религии, и другие факторы окружающей среды, поэтому определенный HLA-антиген, имеющий предрасположенность к конкретным заболеваниям в одной популяции, в другой может не проявлять такие свойства. Несмотря на эти особенности HLA-антигенов, взаимосвязи с заболеваниями были широко исследованы в мире. Выявлено, что они имеют разные значения в прогнозировании развития заболевания [5].

Таким образом, исследование иммуногенетического статуса и анализ особенностей HLA-фенотипа пациентов актуально для повышения качества жизни больных с онкогематологическими патологиями, а также важно определить предрасположенность здорового населения к данной патологии.

Цель исследования – изучить характер распределения специфичностей HLA у онкогематологических больных.

**Материал и методы.** Клиническая база исследования – Научно-производственный центр трансфузиологии Астаны. В исследование вошли реципиенты с различными онкогематологическими патологиями по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-DRD1 ( $n = 936$  пациентов), HLA-C ( $n = 918$ ), HLA-DQB1 ( $n = 932$ ); контрольная группа ( $n = 1686$ ) – потенциальные доноры Национального регистра гемопоэтических стволовых клеток (1668 – с HLA-C, 1666 – с HLA-DQB1, 1686 – с HLA-A, HLA-B, HLA-DRD1).

Молекулярно-генетические исследования крови провели методом ПЦР-SSP на низком разрешении на наборах фирмы Protrans (Германия). Для определения показателя статистической значимости результатов использован непараметрический  $\chi^2$ -критерий. Статистическую обработку данных проводили в программе EXCEL.

**Результаты.** Мы изучили закономерности распределения генов HLA у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в сравнении с контрольной группой. Различий распространенности по HLA-A локусу у больных и представителей контрольной группы не обнаружено (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение генов HLA-A у онкогематологических больных**

HLA-A	Встречаемость				$\chi^2$	Отношение рисков (OR)
	гематологические больные ( $n = 936$ )		контрольная группа ( $n = 1686$ )			
	абс.	%	абс.	%		
Аллельные варианты, наиболее часто встречающиеся в Казахстане						
*01	96	10	185	11	0,32	0,93 (0,71–1,2)
*02	258	28	469	28	0,02	0,99 (0,83–1,18)
*03	84	9	158	9	0,11	0,95 (0,72–1,26)
*11	64	7	105	6	0,37	1,11 (0,8–1,52)
*23	23	2	45	3	0,11	0,92 (0,55–1,53)
*24	176	19	286	17	1,4	1,13 (0,92–1,4)
*25	20	2	29	2	1,77	1,25 (0,7–2,22)
*26	38	4	69	4	0	0,99 (0,66–1,49)
*29	8	1	16	1	0,06	0,9 (0,38–2,11)
*30	43	5	54	3	3,27	1,46 (0,97–2,19)
Аллельные варианты, реже встречающиеся в Казахстане						
*31	43	5	76	5	0,01	1,02 (0,7–1,5)
*32	24	3	34	2	0,83	1,28 (0,75–2,17)
*33	35	4	90	5	3,39	0,69 (0,46–1,03)
*34	1	0	2	0	0,01	0,9 (0,08–9,94)
*36	1	0	0	0	1,8	0
*66	1	0	4	0	0,54	0,45 (0,05–4,03)
*68	21	2	61	4	3,75	0,61 (0,37–1,01)
*69	0	0	2	0	1,11	0
*80	0	0	1	0	0,56	0

Таблица 2

Распределение генов *HLA-B* у онкогематологических больных

HLA-B	Встречаемость				$\chi^2$	Отношение рисков (OR)
	гематологические больные (n = 936)		контрольная группа (n = 1686)			
	абс.	%	абс.	%		
Аллельные варианты, наиболее часто встречающиеся в Казахстане						
*07	73	8	118	7	0,57	1,12 (0,83–1,52)
*08	43	5	77	4,6	0	1,01 (0,69–1,47)
*13	92	10	137	8,1	2,19	1,23 (0,93–1,63)
*14	17	2	33	2	0,06	0,93 (0,51–1,67)
*15	57	6	97	5,8	0,12	1,06 (0,76–1,49)
*18	40	4	65	3,9	0,27	1,11 (0,74–1,66)
*27	35	4	63	3,7	0	1 (0,66–1,52)
*35	97	10	169	10	0,08	1,04 (0,8–1,35)
*37	17	2	39	2,3	0,71	0,78 (0,44–1,39)
*38	16	2	51	3	4,18	0,56 (0,32–0,98)
*39	15	2	26	1,5	0,01	1,04 (0,55–1,97)
*40	95	10	142	8,4	2,18	1,23 (0,93–1,61)
*41	14	1	27	1,6	0,04	0,93 (0,49–1,79)
*44	74	8	113	6,7	1,32	1,2 (0,88–1,62)
*45	2	0	4	0,2	0,01	0,9 (0,16–4,93)
*46	17	2	43	2,6	1,45	0,71 (0,4–1,25)
*48	24	3	37	2,2	0,36	1,17 (0,7–1,97)
*49	13	1	27	1,6	0,18	0,87 (0,44–1,69)
*50	24	3	44	2,6	0	0,98 (0,59–1,63)
*51	67	7	147	8,7	1,96	0,81 (0,6–1,09)
*52	22	2	45	2,7	0,25	0,88 (0,52–1,47)
Аллельные варианты, реже встречающиеся в Казахстане						
*53	3	0	7	0,4	0,14	0,77 (0,2–2,99)
*54	20	2	17	1	5,51	2,14 (1,12–4,11)
*55	11	1	26	1,5	0,58	0,76 (0,37–1,54)
*56	3	0	10	0,6	0,91	0,54 (0,15–1,96)
*57	16	2	44	2,6	2,18	0,65 (0,36–1,16)
*58	27	3	70	4,2	2,71	0,69 (0,44–1,08)
*67	0	0	3	0,2	1,67	0
*73	2	0	5	0,3	0,16	0,72 (0,14–3,72)

При изучении по локусу В: *HLA-B\*38* обладает протективным эффектом, так как наблюдается превышение значения  $\chi^2 = 4,18$ . В то время как *HLA-B\*54* можно считать резистентным геном в отношении онкогематологических заболеваний в популяции народов Казахстана (табл. 2).

При наблюдении по локусу HLA-C группы больных и контрольной статистической значимости различий распространенности не выявлено (табл. 3).

Можно предположить протективный эффект по отношению генов *HLA-DRB1\*13*, при изучении распределения которого значение  $\chi^2 = 4,05$  (табл. 4).

При рассмотрении контрольной группы и группы

Таблица 3

Распределение генов *HLA-C* у онкогематологических больных

HLA-C	Встречаемость				$\chi^2$	Отношение рисков (OR)
	гематологические больные (n = 918)		контрольная группа (n = 1668)			
	абс.	%	абс.	%		
Аллельные варианты, часто встречающиеся в Казахстане						
*01	59	6	115	6,9	0,21	0,93 (0,67–1,28)
*02	39	4	59	3,5	0,82	1,21 (0,8–1,83)
*03	146	16	292	17,5	1,08	0,89 (0,72–1,11)
*04	94	10	158	9,5	0,4	1,09 (0,83–1,43)
*05	20	2	51	3,1	1,71	0,71 (0,42–1,19)
*06	148	16	270	16,2	0	1 (0,8–1,24)
*07	175	19	302	18,1	0,36	1,07 (0,87–1,31)
*08	67	7	100	6	1,66	1,23 (0,9–1,7)
*12	77	8	150	9	0,27	0,93 (0,7–1,24)
*14	18	2	35	2,1	0,06	0,93 (0,53–1,66)
*15	45	5	84	5	0,02	0,97 (0,67–1,41)
*16	21	2	31	1,9	0,55	1,24 (0,71–2,16)
*17	9	1	21	1,3	0,4	0,78 (0,35–1,7)

больных с локусом HLA-DQB1 статистически значимых различий распространенности не наблюдали (табл. 5).

**Обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют о разном распределении HLA-фенотипов у здоровых лиц и пациентов с онкогематологической патологией.

Заключения настоящего исследования основаны на ретроспективном анализе результатов 936 больных с онкогематологическими заболеваниями и 1686 до-

Таблица 4

Распределение генов *HLA-DRB1* у онкогематологических больных

HLA-DRB1	Встречаемость				$\chi^2$	Отношение рисков (OR)
	гематологические больные (n = 936)		контрольная группа (n = 1678)			
	абс.	%	абс.	%		
Аллельные варианты, часто встречающиеся в Казахстане						
*01	64	7	105	6,3	0,33	1,1 (0,8–1,52)
*03	83	9	185	11	3,04	0,79 (0,6–1,03)
*04	124	13	240	14,3	0,56	0,91 (0,72–1,16)
*07	156	17	245	14,6	1,97	1,17 (0,94–1,46)
*08	37	4	94	5,6	3,43	0,69 (0,47–1,02)
*09	31	3	43	2,6	1,23	1,3 (0,81–2,08)
*10	18	2	41	2,4	0,74	0,78 (0,45–1,37)
*11	118	13	178	10,6	2,39	1,22 (0,95–1,56)
*12	34	4	70	4,2	0,46	0,87 (0,57–1,31)
*13	81	9	187	11,1	4,05	0,76 (0,57–0,99)
*14	55	6	92	5,5	0,18	1,08 (0,76–1,52)
*15	117	13	168	10	3,83	1,28 (1–1,65)
*16	18	2	30	1,8	0,06	1,08 (0,6–1,95)

Таблица 5

Распределение генов *HLA-DQB1* у онкогематологических больных

HLA-DQB1	Встречаемость				$\chi^2$	Отношение рисков (OR)
	гематологические больные (n = 932)		контрольная группа (n = 1666)			
	абс.	%	абс.	%		
Аллельные варианты часто встречающиеся в Казахстане						
*02	221	24	396	23,8	0	1 (0,83–1,2)
*03	338	36	608	36,5	0,01	0,99 (0,84–1,17)
*04	39	4	75	4,5	0,14	0,93 (0,62–1,38)
*05	139	15	239	14,3	0,16	1,05 (0,83–1,31)
*06	195	21	348	20,9	0	1 (0,82–1,22)

бровольцев контрольной группы – потенциальных доноров Национального регистра гемопоэтических стволовых клеток. Анализ публикаций, посвященных роли HLA в онкогематологических заболеваниях выделяют такие гены, как *HLA-A\*11, A\*74, HLA-B\*40, B\*47, B\*55* и аллели *B\*81, HLA-DRB107* и *-DQB102* гаплотипы, *DRB1\*04, DRB1\*01* [8, 9]. Нами было выявлено, что ген *HLA-B\*54* I класса, как предрасполагающий ген по отношению к развитию онкогематологических заболеваний, возможно служит нашей популяционной особенностью. *HLA-B\*38, HLA-DRB1\*13* по результатам нашего исследования можно рассматривать как резистентный ген по развитию онкогематологических заболеваний; в публикациях представлены данные, подтверждающие наши заключения.

В выполненном нами исследовании не было выявлено статистически значимых различий относительно роли отдельных локусов, таких как HLA-A, HLA-C, HLA-DQB1 у больных с онкогематологическими заболеваниями, что, вероятно, обусловлено недостаточной численностью анализируемых подгрупп.

Результаты исследования дают возможность определить предрасположенность к данной патологии здорового населения, а также могут послужить основой теоретической базы для практических рекомендаций по поиску потенциальных доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в пределах генетически близких популяционных групп. Данные могут быть полезны для дальнейшего исследования в ассоциации болезни крови и HLA.

**Выводы.** 1. В нашей популяции ген *HLA-B\*54* I класса, вероятно, можно рассматривать как резистентный по отношению к развитию онкогематологических заболеваний.

2. *HLA-B\*38, HLA-DRB1\*13* можно рассматривать как гены, обладающие протективным эффектом при оценке вероятности развития онкогематологических заболеваний.

3. В настоящем исследовании по локусам HLA-A, HLA-C, HLA-DQB1 статистически значимых различий в контрольной группе и группе больных онкогематологическими заболеваниями не наблюдали.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–2, 5–9 см. REFERENCES)

3. Хаитов Р.М., Дедов И.И., Болдырева М.Н. Новые представления о функции главного комплекса генов иммунного ответа человека. *Молекулярная медицина*. 2006; (3): 47–51.
4. Овсянникова Е.Г., Исрапилова З.М., Заклякова Л.В., Попов Е.А. Аллельный полиморфизм гена *hla-drb1* при хроническом миелолейкозе. *Фундаментальные исследования*. 2011; (10–3): 538–41.
10. Головкина Л.Л., Зотиков Е.А., Красникова Н.А., Кутьина Р.М., Стремоухова А.Г. Значение антигенов тромбоцитов систем HLA и HPA в трансфузиологии. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 2003; (1): 41.

#### REFERENCES

1. Pottern L.M., Linet M., Blair A., Dick F., Burmeister L.F., Gibson R. et al. Familial cancer history with histologic subtypes of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study. *Leuk. Res.* 1991; 15 (5): 305–14.
2. Preston D. Cancer risks and biomarker studies in the atomic bomb survivors. *Stem. Cells*. 1995; 13 (1): 40–8.
3. Khaïtov P.M., Dedov I.I., Boldyreva M.N. New ideas about the function of the genes of the main complex of human immune response. *Molekulyarnaya meditsina*. 2006; (3): 47–51. (in Russian)
4. Ovsyannikova E.G., Israpilova Z.M., Zaklyakova L.V., Popov E.A. Allelic polymorphism *hla-drb1* gene in chronic myeloid leukemia. *Fundamental nye issledovaniya*. 2011; (10–3): 538–41. (in Russian)
5. Mehra K.N. Biological and clinical significance of the HLA system. *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 1984; 50 (4): 181–96.
6. Zhang M.Y., Chen F.Y., Zhong H. Meta-analysis of human leukocyte antigen genetic polymorphisms and susceptibility to chronic myelogenous leukemia in Chinese population. *Leuk. Res.* 2011; 35 (12): 1564–70.
7. Fernandes T.A., Fukai R., Souza C.A., Lorand-Metze I., Magna L.A., Kraemer M.H. Molecular identification of the HLA-DRB1–DQB1 for diagnosis and follow-up of acute leukemias. *Blood Cells Mol. Dis.* 2010; 44 (2): 69–73.
8. Yari F., Sobhani M., Sabaghi F., Zaman-Vaziri M., Bagheri N., Talebian A. Frequencies of HLA-DRB1 in Iranian normal population and in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Arch. Med. Res.* 2008; 39 (2): 205–8.
9. Cao H.X., Zhao L., Zhou L.X. HLA-DRB1 allele polymorphism associated with susceptibility to leukemia in Han nationality of Gansu. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2005; 13 (5): 788–92.
10. Golovkina L.L., Zotikov E.A., Krasnikova N.A., Kut'ina R.M., Stremoukhova A.G. Significance of platelet antigen system HLA and HPA in transfusion. *Problemy gematologii i perelivaniya krvi*. 2003; (1): 41.

Поступила 20.08.16  
Принята к печати 29.11.16