

- 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 α -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. Klyshik 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.¹, Рамильева И.Р.¹, Турганбекова А.А.¹, Баймукашева Д.К.¹, Имашпаев Д.¹, Исаев Т.К.²

ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧНОСТЕЙ HLA У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹Научно-производственный центр крови, Астана, Казахстан;

²Республиканский центр крови, Астана, Казахстан

По результатам 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.¹, Ramileva I.R.¹, Turganbekova A.A.¹, Baimukasheva D.K.¹, Imashpaev D.I., Isaev T.K.²

THE CHARACTER OF DISTRIBUTION OF HLA SPECIFICITIES IN ONCOLOGICAL PATIENTS

¹The R&D production center of blood, Astana, Kazakhstan

²The 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 χ^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				χ^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				χ^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				χ^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				χ^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				χ^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., Стремouxова 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., Stremouxhova 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