

ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧНОСТЕЙ HLA У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

**Рамильева И.Р.¹, Буркитбаев Ж.К.², Абдрахманова С.А.¹,
Турганбекова А.А.¹, Баймукашева Д.К.¹, Жибурт Е.Б.³**

¹ РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан

² ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

³ ФГБОУ ВО «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Резюме. В статье показаны исследования по изучению распределения генетического полиморфизма антигенов гистосовместимости у пациентов с диагнозом «острый миелоидный лейкоз» (ОМЛ) и доноров (здоровых лиц) в Республике Казахстан, также особенности распределения HLA-A*, *B, Cw*, DRB1*, DQB1* антигенов у больных с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). HLA-типирование и обработка данных выполнены в РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии», г. Нур-Султан. Всего обследовано 3808 человек, из них: 3621 здоровых доноров крови и 187 пациентов с диагнозом ОМЛ. Все пациенты находились на лечении в клинике АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», г. Нур-Султан, и диагноз был определен на основании протокола AML-2013KZ. Геномную ДНК для проведения типирования HLA-антигенов выделяли из лейкоцитов периферической крови протеиназным методом с использованием колонок с силикагелевой мембраной и с помощью набора реагентов PROTRANS DNA BOX (Protrans, Германия). Типирование (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1) пациентов и доноров крови выполнены методом полимеразной цепной реакции, применялись коммерческие наборы реагентов фирмы Protrans – PROTRANS HLA-A*/B*/DRB1* Cyclerplate System, PROTRANS HLA-C* Cyclerplate System, PROTRANS HLA-DQB1* Cyclerplate System.

HLA-A*31 (OR = 1,8; CI 1,16-2,79; p < 0,01) чаще встречается в группе пациентов в сравнении с контрольной группой, что позволяет предположить наличие связи ОМЛ с данным антигеном. В контрольной группе было отмечено увеличение частоты встречаемости антигена HLA-A*02 (OR = 0,55; CI 0,41-0,75; p < 0,01). Указанный антиген можно рассматривать как имеющий протективный эффект в развитии ОМЛ.

Изучение большого комплекса гистосовместимости, в состав которого входят лейкоцитарные антигены человека, существенно расширило представления об HLA-антигенах, о том, что они могут иметь сильные ассоциативные связи с одним заболеванием и умеренно или слабо выраженные – с другим. Анализ литературных данных показал, что для миелоидного лейкоза характерно снижение частоты встречаемости антигенов HLA-B13, B14, B40, чаще всего определяются антигены B16, Bw 22, B27. В данном исследовании с ОМЛ ассоциированы HLA-A*31, B*37. Фенотипы с антигенами

Адрес для переписки:

Рамильева Индира Рамильевна
РГП на ПХВ «Научно-производственный центр
трансфузиологии» Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
010000, Республика Казахстан, Нур-Султан, ул. Керей,
Жанибек хандар, 10.
Тел: 8 (7172) 54-33-00, (701) 622-53-74.
E-mail: omninpct16@mail.ru; Ramilyeva_84@mail.ru

Address for correspondence:

Ramilyeva Indira R.
Scientific and Production Center of Transfusiology
010000, Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Kerey,
Zhanibek Khandar str., 10.
Phone: +7 (7172) 54-33-00, (701) 622-53-74.
E-mail: omninpct16@mail.ru; Ramilyeva_84@mail.ru

Образец цитирования:

И.Р. Рамильева, Ж.К. Буркитбаев, С.А. Абдрахманова,
А.А. Турганбекова, Д.К. Баймукашева, Е.Б. Жибурт
«Характер распределения специфичностей HLA
у пациентов с острым миелоидным лейкозом»
// Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 5.
С. 965-972. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-965-972
© Рамильева И.Р. и соавт., 2019

For citation:

I.R. Ramilyeva, Zh.K. Burkitbaev, S.A. Abdрахmanova,
A.A. Turganbekova, D.K. Baimukasheva, E.B. Zhiburt
“Distribution pattern for HLA specificities in the patients with
acute myeloid leukemia”, Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 5,
pp. 965-972. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-965-972
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-965-972

HLA-A*02, B*27, C*02, DRB1*01, *04, DQB1*06 обладают протективным эффектом в отношении развития данной патологии.

Проведенное исследование характеризует особенности распределения генов гистосовместимости у пациентов с ОМЛ, обнаружение HLA-маркеров, определяющие риск или устойчивость к возникновению данного заболевания. Установлены характерные специфические маркеры системы HLA у пациентов с ОМЛ населения республики, которые обуславливают максимальный риск развития заболевания.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, антигены, HLA-система, молекулярно-генетический метод

DISTRIBUTION PATTERN FOR HLA SPECIFICITIES IN THE PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Ramilyeva I.R.^a, Burkitbaev Zh.K.^b, Abdrakhmanova S.A.^a,
Turganbekova A.A.^a, Baimukasheva D.K.^a, Zhiburt E.B.^c

^a Scientific and Production Center of Transfusiology, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

^b National Scientific Cancer Center, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

^c N. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

Abstract. The article presents a study on the distribution of gene polymorphisms in the histocompatibility antigens among the patients diagnosed with AML, and healthy donors in the Republic of Kazakhstan, as well as features of the HLA-A*, *B, Cw*, DRB1*, DQB1* distribution among the patients with acute myeloid leukemia (AML). HLA typing and data processing were performed at the Research and Production Center of Transfusiology, Nur-Sultan. A total of 3808 people were examined, including 3621 healthy blood donors and 187 patients diagnosed with AML. Genomic DNA for HLA typing was isolated from peripheral blood leukocytes by proteinase method using columns with silica membrane and using a set of reagents PROTRANS DNA BOX (Protrans, Germany). Typing of HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 in the patients and blood donors was performed by polymerase chain reaction using commercial reagent kits from Protrans (PROTRANS HLA-A*/B*/DRB1* Cycloplate System, PROTRANS HLA-C* Cycloplate System, PROTRANS HLA-DQB1* Cycloplate System).

HLA-A*31 (OR = 1.8; CI 1.16-2.79; $p < 0.01$) proved to be more common in the group of patients compared to the control group, which suggesting an association between AML and presence of this antigen. The control group showed an increased frequency of HLA-A*02 antigen (OR = 0.55; CI 0.41-0.75; $p < 0.01$). This antigen may be, therefore, exert a protective effect in AML development.

The studies of major histocompatibility complex which include HLA genes, did significantly expanded the understanding of HLA antigens which may have strong associative links with distinct diseases, and moderately or poorly expressed links in other disorders. Analysis of the literature data showed that myeloid leukemia is characterized by decreased frequency of HLA-B13, B14, B40 antigens, most often determined by antigens B16, Bw 22, B27. In this study, HLA-A*31, B*37 were associated with AML. Phenotypes with antigens HLA-A*02, B*27, C*02, DRB1*01, *04, DQB1*06 have a probable protective effect on the development of this pathology.

The study has determined some features of histocompatibility gene distribution in AML patients, detection of HLA-markers that determine the risk or resistance to the occurrence of this disease. We have established characteristic specific markers of HLA system among AML patients in Kazakhstan, which may be associated with higher risk of the disease.

Keywords: acute myeloblastic leukemia, antigens, HLA-system, molecular genetic method

Введение

Достижения в области изучения большого комплекса гистосовместимости, в состав которого входят лейкоцитарные антигены человека, существенно расширили представления о структуре системы HLA. В настоящее время большой

фактический материал свидетельствует о том, что HLA-антиген может иметь сильные ассоциативные связи с одним заболеванием и умеренно или слабо выраженные – с другим [2, 3, 10, 13].

По литературным данным, для миелоидного лейкоза характерно снижение частоты встречае-

мости антигенов HLA-B13, B14, B40, чаще всего определялись антигены B16, Bw 22, B27. Однако статистически достоверны были различия для антигена B40. Исследователями также было установлено, что у больных с диагнозом «острый миелоидный лейкоз» в возрасте от 1 до 6 лет по сравнению с другими группами значительно увеличена частота встречаемости антигенов A2, A9, B5, B15, B40. Анализ частоты встречаемости этих антигенов в зависимости от продолжительности заболевания показал, что такие антигены, как A2 и B15, чаще встречаются у больных с более доброкачественным течением заболевания, а антигены A3, A10 встречаются реже у той же группы больных [4].

Острый миелоидный лейкоз (далее – ОМЛ) – это злокачественная опухоль миелоидного ростка крови, которая характеризуется поражением костного мозга морфологически незрелыми кроветворными (бластными) клетками с вытеснением ими нормальных элементов и инфильтрацией различных тканей и органов [1].

Среди гемобластозов острые лейкозы занимают одно из первых мест по частоте встречаемости. Заболеваемость острыми лейкозами составляет в среднем 5 случаев на 100 000 населения в год. При этом ОМЛ составляет 75% из всех острых лейкозов. [9].

Целью исследования является изучение распределения генетического полиморфизма антигенов гистосовместимости у пациентов с диагнозом «ОМЛ» и доноров (здоровых лиц) в Республике Казахстан.

Материалы и методы

Была изучена частота встречаемости HLA-антигенов I класса (HLA-A, B) и II-класса (HLA-DRB1, DQB1) у больных с ОМЛ и у доноров, проживающих в Казахстане. HLA-типирование и обработка данных выполнены в РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии», г. Нур-Султан.

Всего обследовано 3808 человек, из них: 3621 здоровых доноров крови и 187 пациентов с диагнозом «ОМЛ».

Исходя из данных исследования, средний возраст доноров (контрольная группа) составил 41 год (диапазон от 18 до 64 лет), а пациентов (опытная группа) – 25 лет (диапазон от 2 до 65 лет). Также пациенты были распределены по половому признаку, из них: 91 мужчин (48,6%), 96 женщин (51,3%), среди доноров преобладали лица мужского пола – 2136 (59%) и 1485 (41%) соответственно.

Геномную ДНК для проведения типирования HLA-антигенов выделяли из лейкоцитов периферической крови протеиназным методом с ис-

пользованием колонок с силикагелевой мембраной и с помощью набора реагентов PROTRANS DNA BOX (Protrans, Германия). Типирование (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1) пациентов и доноров крови выполнено методом полимеразной цепной реакции, применялись коммерческие наборы реагентов фирмы Protrans – PROTRANS HLA-A*/B*/DRB1* Cycloplate System, PROTRANS HLA-C* Cycloplate System, PROTRANS HLA-DQB1* Cycloplate System.

Все пациенты находились на лечении в клинике АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», г. Нур-Султан, и диагноз был определен на основании протокола AML-2013KZ.

Результаты оценены с использованием дескриптивных статистик, непараметрического χ^2 -критерия, отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты

Результаты исследования представлены в таблицах 1-5.

HLA-A*31 (OR = 1,8; CI 1,16-2,79; $p < 0,01$) чаще встречается в группе пациентов в сравнении с контрольной группой, что позволяет предположить наличие связи ОМЛ с данным антигеном.

В контрольной группе было отмечено увеличение частоты встречаемости антигена HLA-A*02 (OR = 0,55; CI 0,41-0,75; $p < 0,01$). Указанный антиген можно рассматривать как имеющий протективный эффект в развитии ОМЛ.

В ходе нашего исследования антиген данного локуса A*36 не был обнаружен.

Увеличение частоты встречаемости антигена HLA-B*37 (OR = 2,12; CI 1,17-3,82; $p < 0,05$) позволяет констатировать ассоциацию ОМЛ с данным антигеном системы HLA.

В контрольной группе было отмечено увеличение частоты встречаемости антигенов HLA-B*27 (OR = 0,42; CI 0,2-0,9; $p < 0,05$), что позволяет предположить их протективный эффект в отношении развития данной патологии. Следует отметить, что при нашем исследовании не были обнаружены антигены данного локуса B*42, *59, *78, *81, *82, *83.

Присутствие антигена HLA-C*02 (OR = 0,37; CI 0,2-0,69; $p < 0,01$) чаще установлено в контрольной группе, что позволяет предположить его протективный эффект в отношении развития ОМЛ.

Присутствие антигенов HLA-DRB1*01 (OR = 0,55; CI 0,33-0,91; $p < 0,05$), *04 (OR = 0,7; CI 0,49-1,01; $p < 0,05$), *16 (OR = 0,27; CI 0,07-1,09; $p < 0,05$) чаще установлено в контрольной группе, следовательно, можно предположить их про-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ HLA-АНТИГЕНОВ ЛОКУСА А У ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ И ДОНОРОВ

TABLE 1. DISTRIBUTION OF HLA ANTIGENS OF LOCUS A IN PATIENTS WITH AML AND DONORS

Антигены HLA HLA antigens	Пациенты Patients		Доноры Donors		χ^2	p	ОШ (ДИ 95%) Odds ratio (confidence interval 95%)
	n	%	n	%			
A*01	28	15,0	706	19,5	2,34	p > 0,05	0,73 (0,48-1,10)
A*02	66	35,3	1802	49,8	14,90	p < 0,01	0,55 (0,41-0,75)
A*03	26	13,9	703	19,4	3,49	p > 0,05	0,67 (0,44-1,02)
A*11	23	12,3	522	14,4	0,65	p > 0,05	0,83 (0,53-1,30)
A*23	8	4,3	148	4,1	0,05	p > 0,05	1,05 (0,51-2,17)
A*24	52	27,8	1036	28,6	0,06	p > 0,05	0,96 (0,69-1,33)
A*25	9	4,8	158	4,4	0,07	p > 0,05	1,11 (0,56-2,21)
A*26	13	7,0	325	9	0,90	p > 0,05	0,76 (0,43-1,35)
A*29	4	2,1	77	2,1	0	p > 0,05	1,01 (0,36-2,78)
A*30	10	5,3	219	6	0,15	p > 0,05	0,88 (0,46-1,68)
A*31	25	13,4	286	7,9	7,1	p < 0,01	1,8 (1,16-2,79)
A*32	14	7,5	168	4,6	3,17	p > 0,05	1,66 (0,94-2,93)
A*33	12	6,4	317	8,8	1,23	p > 0,05	0,71 (0,39-1,30)
A*34	0	0	6	0,2	0,31	p > 0,05	0 (0-0)
A*36	0	0	0	0	нз* ns*	p > 0,05	0 (0-0)
A*43	0	0	1	0	0,05	p > 0,05	0 (0-0)
A*66	0	0	26	0,7	1,35	p > 0,05	0 (0-0)
A*68	11	5,9	234	6,5	0,1	p > 0,05	0,9 (0,49-1,69)
A*69	0	0	6	0,2	0,31	p > 0,05	0 (0-0)
A*74	0	0	4	0,1	0,20	p > 0,05	0 (0-0)
A*80	0	0	1	0	0,05	p > 0,05	0 (0-0)

Примечание. нз* – не значимо.

Note. ns*, not significant.

тективный эффект в отношении развития данной патологии.

В данном локусе среди пациентов не выявлено часто встречающихся антигенов, тогда как у здоровых лиц преобладал HLA-DQB1*06 (OR = 0,69; CI 0,51-0,94; p < 0,05), что позволяет предположить наличие его протективного эффекта в отношении развития ОМЛ.

Обсуждение

Исследуя HLA-A локус, было выявлено, что HLA-A*31 (OR = 1,8, CI 1,16-2,79, p < 0,01) чаще присутствует в группе пациентов, нежели в контрольной группе. Эти результаты дают повод предположить наличие связи ОМЛ с данным антигеном.

А в контрольной группе нами было замечено увеличение частоты встречаемости антигена HLA-A*02 (OR = 0,55, CI 0,41-0,75, p < 0,01). Указанный антиген можно рассматривать как имею-

щий протективный эффект в развитии ОМЛ. Авторами аналогичных зарубежных публикаций была описана протективная роль гена HLA-A*11 (исследование Ozdilli K. и соавт. в турецкой популяции) [11].

Данные об увеличении частоты встречаемости антигена HLA-B*37 (OR = 2,12, CI 1,17-3,82, p < 0,05) позволяют констатировать ассоциацию ОМЛ с данным антигеном системы HLA, в то время как в зарубежной литературе гены HLA-B*07, *49 оценивают как гены, имеющие предрасполагающий эффект к развитию ОМЛ [5, 11].

В контрольной группе наблюдалось увеличение частоты встречаемости антигенов HLA-B*27 (OR = 0,42, CI 0,2-0,9, p < 0,05), что позволяет предположить их протективный эффект в отношении развития данной патологии. По результатам многофакторного исследования Fernandes T. и соавт. демонстрируют HLA-B*38, *40 как гены, обладающие протективным эффектом к разви-

ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ HLA-АНТИГЕНОВ ЛОКУСА В У ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ И ДОНОРОВ

TABLE 2. DISTRIBUTION OF HLA ANTIGENS OF LOCUS B IN PATIENTS WITH AML AND DONORS

Антигены HLA HLA antigens	Пациенты Patients		Доноры Donors		χ^2	p	ОШ (ДИ 95%) Odds ratio (confidence interval 95%)
	n	%	n	%			
B*07	26	13,9	519	14,4	0,03	p > 0,05	0,96 (0,63-1,47)
B*08	13	7	310	8,6	0,62	p > 0,05	0,79 (0,45-1,41)
B*13	27	14,4	505	14	0,02	p > 0,05	1,04 (0,68-1,58)
B*14	7	3,7	131	3,6	0,006	p > 0,05	1,03 (0,48-2,24)
B*15	25	13,4	475	13,2	0,006	p > 0,05	1,02 (0,66-1,57)
B*18	16	8,6	202	5,6	2,87	p > 0,05	1,58 (0,93-2,68)
B*27	7	3,7	306	8,5	5,28	p < 0,05	0,42 (0,2-0,9)
B*35	29	15,5	721	20	2,25	p > 0,05	0,73 (0,49-1,10)
B*37	13	7	123	3,4	6,45	p < 0,05	2,12 (1,17-3,82)
B*38	11	5,9	191	5,3	0,12	p > 0,05	1,12 (0,60-2,09)
B*39	5	2,7	115	3,2	0,15	p > 0,05	0,83 (0,34-2,07)
B*40	37	19,8	571	15,8	2,07	p > 0,05	1,31 (0,91-1,90)
B*41	4	2,1	78	2,2	H3*	p > 0,05	0,99 (0,36-2,73)
B*42	0	0	0	0	H3*	p > 0,05	0 (0-0)
B*44	21	11,2	510	14,1	1,25	p > 0,05	0,77 (0,48-1,22)
B*45	0	0,0	11	0,3	0,57	p > 0,05	0 (0-0)
B*46	9	4,8	133	3,7	0,63	p > 0,05	1,32 (0,66-2,64)
B*47	0	0	9	0,2	0,46	p > 0,05	0 (0-0)
B*48	9	4,8	178	4,9	0,006	p > 0,05	0,97 (0,49-1,93)
B*49	7	3,7	128	3,5	0,02	p > 0,05	1,06 (0,49-2,30)
B*50	13	7,	193	5,4	0,89	p > 0,05	1,32 (0,74-2,36)
B*51	25	13,4	507	14,1	0,07	p > 0,05	0,94 (0,61-1,45)
B*52	11	5,9	204	5,7	0,02	p > 0,05	1,04 (0,56-1,95)
B*53	1	0,5	18	0,5	0,005	p > 0,05	1,07 (0,14-8,07)
B*54	3	1,6	87	2,4	0,50	p > 0,05	0,66 (0,21-2,11)
B*55	3	1,6	118	3,3	1,60	p > 0,05	0,48 (0,15-1,53)
B*56	0	0	45	1,2	2,36	p > 0,05	0 (0-0)
B*57	7	3,7	193	5,4	0,92	p > 0,05	0,69 (0,32-1,48)
B*58	15	8	265	7,3	0,12	p > 0,05	1,1 (0,64-1,89)
B*59	0	0	0	0	H3*	p > 0,05	0 (0-0)
B*67	0	0	10	0,3	0,52	p > 0,05	0 (0-0)
B*73	0	0	12	0,3	0,62	p > 0,05	0 (0-0)
B*78	0	0	0	0	H3*	p > 0,05	0 (0-0)
B*81	0	0	0	0	H3*	p > 0,05	0 (0-0)
B*82	0	0	0	0	H3*	p > 0,05	0 (0-0)
B*83	0	0	0	0	H3*	p > 0,05	0 (0-0)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 3. ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ HLA-АНТИГЕНОВ ЛОКУСА C У ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ И ДОНОРОВ

TABLE 3. DISTRIBUTION OF HLA ANTIGENS OF LOCUS C IN PATIENTS WITH AML AND DONORS

Антигены HLA HLA antigens	Пациенты Patients		Доноры Donors		χ^2	p	ОШ (ДИ 95%) Odds ratio (confidence interval 95%)
	n	%	n	%			
C*01	22	11,8	492	13,7	0,59	p > 0,05	0,84 (0,53-1,32)
C*02	11	5,9	512	14,3	10,52	p < 0,01	0,37 (0,20-0,69)
C*03	52	27,8	1058	29,5	0,26	p > 0,05	0,92 (0,66-1,28)
C*04	28	15	689	19,2	2,1	p > 0,05	0,74 (0,49-1,11)
C*05	7	3,7	200	5,6	1,16	p > 0,05	0,66 (0,30-1,42)
C*06	56	29,9	934	26,1	1,38	p > 0,05	1,21 (0,88-1,67)
C*07	60	32,1	1356	37,9	2,52	p > 0,05	0,78 (0,57-1,06)
C*08	22	11,8	414	11,6	0,007	p > 0,05	1,02 (0,65-1,61)
C*12	38	20,3	676	18,9	0,24	p > 0,05	1,1 (0,76-1,58)
C*14	8	4,3	134	3,7	0,14	p > 0,05	1,15 (0,55-2,38)
C*15	11	5,9	356	9,9	3,33	p > 0,05	0,57 (0,31-1,05)
C*16	5	2,7	116	3,2	0,18	p > 0,05	0,82 (0,33-2,03)
C*17	4	2,1	89	2,5	0,09	p > 0,05	0,86 (0,31-2,36)
C*18	0	0	1	0	0,052	p > 0,05	0 (0-0)

ТАБЛИЦА 4. ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ HLA-АНТИГЕНОВ ЛОКУСА DRB1 У ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ И ДОНОРОВ

TABLE 4. DISTRIBUTION OF HLA ANTIGENS OF LOCUS DRB1 IN PATIENTS WITH AML AND DONORS

Антигены HLA HLA antigens	Пациенты Patients		Доноры Donors		χ^2	p	ОШ (ДИ 95%) Odds ratio (confidence interval 95%)
	n	%	n	%			
DRB1*01	17	9,1	553	15,4	5,50	p < 0,05	0,55 (0,33-0,91)
DRB1*03	30	16	665	18,5	0,71	p > 0,05	0,84 (0,56-1,26)
DRB1*04	38	20,3	960	26,7	3,73	p > 0,05	0,7 (0,49-1,01)
DRB1*07	53	28,3	887	24,7	1,28	p > 0,05	1,21 (0,87-1,67)
DRB1*08	18	9,6	365	10,2	0,05	p > 0,05	0,94 (0,57-1,55)
DRB1*09	16	8,6	208	5,8	2,45	p > 0,05	1,52 (0,90-2,59)
DRB1*10	11	5,9	133	3,7	2,31	p > 0,05	1,63 (0,86-3,06)
DRB1*11	43	23	643	17,9	3,12	p > 0,05	1,37 (0,96-1,95)
DRB1*12	14	7,5	288	8	0,08	p > 0,05	0,93 (0,53-1,62)
DRB1*13	37	19,8	738	20,5	0,060	p > 0,05	0,95 (0,66-1,38)
DRB1*14	18	9,6	410	11,4	0,56	p > 0,05	0,83 (0,50-1,36)
DRB1*15	37	19,8	861	23,9	1,70	p > 0,05	0,78 (0,54-1,13)
DRB1*16	2	1,1	140	3,9	3,93	p < 0,05	0,27 (0,07-1,09)

ТАБЛИЦА 5. ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ HLA-АНТИГЕНОВ ЛОКУСА DQB1 У ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ И ДОНОРОВ

TABLE 5. DISTRIBUTION OF HLA ANTIGENS OF LOCUS DQB1 IN PATIENTS WITH AML AND DONORS

Антигены HLA HLA antigens	Пациенты Patients		Доноры Donors		χ^2	p	ОШ (ДИ 95%) Odds ratio (confidence interval 95%)
	n	%	n	%			
DQB1*02	71	38	1340	37,5	0,02	p > 0,05	1,02 (0,75-1,38)
DQB1*03	112	59,9	2319	64,8	1,91	p > 0,05	0,81 (0,60-1,09)
DQB1*04	14	7,5	282	7,9	0,04	p > 0,05	0,95 (0,54-1,65)
DQB1*05	48	25,7	1128	31,5	2,86	p > 0,05	0,75 (0,54-1,05)
DQB1*06	65	34,8	1555	43,5	5,52	p < 0,05	0,69 (0,51-0,94)

тию ОМЛ в турецкой и мексиканской популяциях [8, 11]. Присутствие антигена HLA-C*02 (OR = 0,37, CI 0,2-0,69, p < 0,01) чаще установлено в контрольной группе, что позволяет предположить его протективный эффект в отношении развития ОМЛ. В аналогичных публикациях выделяют ген HLA-C*03, который был отмечен как предрасполагающий к развитию ОМЛ [14].

Присутствие антигенов HLA-DRB1*01 (OR = 0,55, CI 0,33-0,91, p < 0,05), *04 (OR = 0,7, CI 0,49-1,01, p < 0,05), *16 (OR = 0,27, CI 0,07-1,09, p < 0,05) чаще установлено в контрольной группе, что позволяет рассматривать их протективный эффект в отношении развития данной патологии, что нашло подтверждение в аналогичных зарубежных публикациях о роли HLA-DRB1*04 гена [12].

Согласно литературным данным, выделяют гены HLA-DRB1*03, *07, *08, *11, *13, *15 как предрасполагающие к развитию ОМЛ, что не было выявлено среди наших пациентов [6, 7, 11, 12].

В HLA-DQB1*06 локусе среди пациентов не было отмечено достоверных значений, тогда как у здоровых лиц преобладал HLA-DQB1*06 (OR = 0,69, CI 0,51-0,94, p < 0,05), что позволяет предположить наличие его протективного эффекта в отношении развития ОМЛ. Группа исследователей отмечает среди бразильской, иранской популяций HLA-DQB1*03, *04 как защитный ген в отношении развития ОМЛ [7, 12].

По результатам исследования следует отметить, что многочисленные подобные публикации

подтверждают наши данные, однако имеются и противоречивые выводы. Это обусловлено недостаточностью обследованных когорт, что является основой для дальнейшего исследования. Полученные данные могут быть использованы при изучении данной патологии, ассоциированной с HLA-антигенами.

Заключение

Проведенный анализ выявил характерный профиль распределения специфичностей системы HLA у пациентов с ОМЛ. Изучение распределения антигенов системы HLA у пациентов с ОМЛ позволило констатировать существование ассоциативных связей между наличием в фенотипе пациентов HLA-A*31, B*37 и развитием ОМЛ. Предположительно установлена протективная роль в отношении данной патологии ряда антигенов HLA-A*02, B*27, C*02, DRB1*01, *04, DQB1*06.

Проведенное исследование характеризует особенности распределения генов гистосовместимости у пациентов с ОМЛ, обнаружение HLA-маркеров, определяющие риск или устойчивость к возникновению данного заболевания. Установлены характерные специфические маркеры системы HLA у пациентов с ОМЛ населения республики, которые обуславливают максимальный риск развития заболевания.

Список литературы / References

1. Волкова М.А., Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2001. 576 с. [Volkova M.A. Clinical oncohematology]. Moscow: Medicine, 2001. 576 p.
2. Ковалева Л.Г. Острый лейкоз. М.: Медицина, 1990. [Kovaleva L.G. Acute leukemia]. Moscow: Medicine, 1990.
3. Лебедева Л.Л. Генетический полиморфизм антигенов гистосовместимости здорового детского населения московского региона и при острых лейкозах у детей: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2010.

[Lebedeva L.L. Genetic polymorphism of histocompatibility antigens of healthy children in the Moscow region and in acute leukemia in children: Extended abstract of candidate's thesis]. Moscow, 2010.

4. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммунология. Л.: Медицина, 1988. С. 76-78. [Shabalin V.N., Serova L.D. Clinical Immunology]. Leningrad: Medicine, 1988, pp. 76-78.

5. Barion L.A., Tsuneto L.T., Testa G.V., Lieber S.R., Persoli L.B., Marques S.B., Vigorito A.C., Aranha F.J., Eid K.A., Oliveira G.B., Miranda E.C., Souza C.A., Visentainer J.E. Association between HLA and leukemia in a mixed Brazilian population. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2007, Vol. 53, no. 3, pp. 252-256.

6. 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, Vol. 13, no. 5, pp. 788-792.

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, Vol. 44, no. 2, pp. 69-73.

8. Fernández-Torres J., Flores-Jiménez D., Arroyo-Pérez A., Granados J., López-Reyes A. HLA-B*40 allele plays a role in the development of acute leukemia in Mexican population: a case-control study. *Biomed. Res. Int.*, 2013, Vol. 2013, 705862. doi: 10.1155/2013/705862.

9. Jemal A., Thomas A., Murray T. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.*, 2002, Vol. 52, no. 1, pp. 23-47.

10. Lukens J.N. In: Wintrobe's Clinical Hematology. 9th ed., London, 1993, pp. 1873-1891.

11. Ozdilli K., Oguz F.S., Anak S., Kekik C., Carin M., Gedikoglu G. The frequency of HLA class I and II alleles in Turkish childhood acute leukaemia patients. *J. Int. Med. Res.*, 2010, Vol. 38, no. 5, pp. 1835-1844.

12. Sarafnejad A., Khosravi F., Alimoghadam K., Dianat S., Ansari-pour B., Moradi B., Dorkhosh S., Amirzargar A. HLA class II allele and haplotype frequencies in Iranian patients with acute myelogenous leukemia and control group. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 2006, Vol. 5, no. 3, pp. 115-119.

13. Scheinberg D.A., Maslak P., Weiss M. Acute leukemias. In: DeVita V.T. Jr, Hellman S., Rosenberg S.A., editors. *Cancer principles and practice of oncology*. 5th ed., Philadelphia, 1997, pp. 2293-2321.

14. Yoon J. Acute myeloid leukemia is a disease associated with HLA-C3. *Acta Haematol.*, 2015, Vol. 133, no. 2, pp. 164-167.

Авторы:

Рамильева И.Р. — врач отделения иммунологического типирования тканей (HLA) РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Буркитбаев Ж.К. — к.м.н., председатель правления ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Абдрахманова С.А. — к.м.н., директор РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Турганбекова А.А. — заведующая отделением иммунологического типирования тканей (HLA) РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Баймукашева Д.К. — врач отделения иммунологического типирования тканей (HLA), РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Жибурт Е.Б. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой трансфузиологии и проблем переливания крови, Институт усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Authors:

Ramilyeva I.R., Doctor Med., Department of Immunological Tissue Typing (HLA), Scientific and Production Center of Transfusiology, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

Burkitbaev Zh.K., PhD (Medicine), Chairman, Managing Board, National Scientific Cancer Center, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

Abdrakhmanova S.A., PhD (Medicine), Director, Scientific and Production Center of Transfusiology, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

Turganbekova A.A., Head, Department of Immunological Tissue Typing (HLA), Scientific and Production Center of Transfusiology, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

Baimukasheva D.K., Doctor Med., Department of Immunological Tissue Typing (HLA), Scientific and Production Center of Transfusiology, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

Zhiburt E.B., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Transfusiology and Blood Transfusion Problems, Institute of Postgraduate Education, N. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

Поступила 24.09.2018

Отправлена на доработку 10.10.2018

Принята к печати 08.03.2019

Received 24.09.2018

Revision received 10.10.2018

Accepted 08.03.2019