

## ОБМЕН ОПЫТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 612.6.05:575.113.2

### СРАВНЕНИЕ HLA-АЛЛЕЛЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН И В МИРОВОМ ГЕНОФОНДЕ

Буркитбаев Ж.К.<sup>1</sup>, Раисов С.Д.<sup>1</sup>, Турганбекова А.А.<sup>1</sup>, Рамильева И.Р.<sup>1</sup>, Якияева Д.У.<sup>1</sup>, Баймукашева Д.К.<sup>1</sup>, Абдрахманова С.А.<sup>1</sup>, Жибурт Е.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>РГП Научно-производственный центр трансфузиологии Минздравсоцразвития Республики Казахстан, 010000, Республика Казахстан, Астана; <sup>2</sup>ФБГУ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 105203, Москва, Россия

**Резюме.** Цель работы – сравнить HLA-аллели генофонда Казахстана с HLA-аллелями в мировом генофонде. Изучены данные о 756 донорах Казахстана, 1512 антигенах по пяти локусам A, B, C, DR, DQ. Для сравнения с HLA-аллелями в мировом генофонде мы воспользовались базой данных интернет-ресурса <http://www.allelefreqencies.net>. Данный сайт разработан Royal Liverpool University Hospital для возможности изучения HLA-локусов для всех желающих. В базе содержится информация о 8 локусах (A, B, C, DRB1, DPA1, DPB1, DQA1, DQB1), собранных в различных программах по изучению HLA-генофонда (антропологические исследования, донорство крови и костного мозга, заболевания, ассоциированные с HLA и т. д.). Для определения «идентичности» встречаемости аллелей всех пяти локусов в Казахстане и в базе данных определен критерий  $\chi^2$ . Анализ показал, что с целью большей вероятности нахождения совместимого донора для пациентов с часто встречающимися генами в нашей республике необходимо дальше расширять регистр доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), увеличивать число потенциальных доноров ГСК.

**Ключевые слова:** гемопоэтические стволовые клетки; HLA-исследование.

Для цитирования: *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60 (2): 52-56.

#### HLA ALLELES IN KAZAKHSTAN AND IN THE GLOBAL GENOFUND

Burkitbaev Zh.K.<sup>1</sup>, Raisov S.D.<sup>1</sup>, Turganbekova A.A.<sup>1</sup>, Ramilyeva I.R.<sup>1</sup>, Yakiyeva D.U.<sup>1</sup>, Baimukasheva D.K.<sup>1</sup>, Abdrahmanova S.A.<sup>1</sup>, Zhiburt E.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center of Transfusiology, Astana, Kazakhstan; <sup>2</sup>N.I.Pirogov National Medico-Surgical Center, Moscow, Russia

**Summary.** The HLA alleles in the Kazakhstan genofund and in the global genofund were compared. The study was carried out on 756 Kazakhstan donors, 1512 antigens by five locuses A, B, C, DR, DQ. Comparison with the global HLA alleles was carried out using <http://www.allelefreqencies.net> open internet resource created by the Royal Liverpool University Hospital. The database included information on 8 locuses (A, B, C, DRB1, DPA1, DPB1, DQA1, DQB1), collected in different programs for HLA genofund studies (anthropological research, blood and bone marrow donorship, HLA-associated diseases, etc.). The identity of allele frequencies for all five locuses in Kazakhstan and in the database was evaluated by  $\chi^2$ . The results demonstrated the need in further development of the hemopoietic stem cell (HSC) donor register in the Republic for more effective search for compatible donors.

**Key words:** hemopoietic stem cells; HLA study.

Citation: *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015; 60 (2): 52-56. (in Russ)

Исследование гистосовместимости по HLA-антигенам (HLA-типирование) на сегодняшний день не утратило своей значимости при трансплантации органов и тканей, поскольку ее успешность коррелирует с числом совпадений HLA-антигенов у донора с реципиентом [1, 2].

HLA-система – самая полиморфная в геноме человека, по состоянию на октябрь 2014 г. известно

#### Для корреспонденции:

Раисов Санджар Дулатович, заведующий отделом «Регистр доноров костного мозга и развития трансплантации» Научно-производственного центра трансфузиологии Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения Научно-производственный центр трансфузиологии Минздравсоцразвития Республики Казахстан.

Адрес: 01000, Астана ул. Керей и Жанибек ханов, д. 10.

Телефон: +7 7172 57 04 25

E-mail: raissovs@mail.ru

#### Corresponding author:

Raisov Sanjar (raissovs@mail.ru).

о 9232 аллелях HLA класса I и 3010 аллелях HLA класса II [3].

Число выявляемых специфичностей и особенно аллелей продолжает расти. Все это необозримое число аллелей присутствует у народонаселения Земли в разных вариантах и сочетаниях. Вместе с тем у конкретного индивида может быть два аллеля каждого из HLA-локусов или один в случае гомозиготности (по одному на каждый из парных хромосом), т.е. набор из 8–12 (чаще 8–10) HLA-аллелей (в зависимости от числа выявляемых или рассматриваемых локусов) [4–6].

Цель работы – сравнить HLA-аллели генофонда Республики Казахстан (РК) и мирового генофонда.

#### Материалы и методы

Изучили данные 756 потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) Казахстана, 1512 антигенов по пяти локусам A, B, C, DR, DQ. Типиро-

вание проводили молекулярно-генетическим методом Sequence Based Typing (SBT) на высоком уровне разрешения (табл. 1).

Для сравнения с HLA-аллелями в мировом генофонде воспользовались базой данных интернет-ресурса Allele frequencies in Worldwide populations (база данных AFWP) [7]. Данный сайт разработан Royal Liverpool University Hospital для возможности изучения HLA-локусов всеми желающими. В базе содержится информация о 8 HLA-локусах (A, B, C, DRB1, DPA1, DPB1, DQA1, DQB1), собранная в различных программах по изучению HLA-генофонда (антропологические исследования, донорство крови и костного мозга, заболевания, ассоциированные с HLA и т. д.).

В качестве методов статистической обработки для определения «идентичности» встречаемости аллелей всех пяти локусов в РК и в базе данных использованы  $\chi^2$ , а также корреляционный анализ.

### Результаты и обсуждение

**Локус А.** Наиболее встречаемыми аллельными вариантами в РК являются А\*02:01 (22,09%), 24:02 (14,74%), 01:01 (11,44%), 03:01 (9,79%), 11:01 (6,68%). В мире данные аллели также одни из самых часто встречаемых (табл. 2).

**Локус В** – самое большое разнообразие аллелей (77 видов); наиболее встречаемые в РК – HLA-B\*13:02 (7,94%), 51:01 (7,94%), 07:02 (6,61%), 08:01 (4,96%), 15:01 (4,23%). В мире наиболее распространенными аллелями локуса В стали иные аллели (табл. 3).

**Локус С** представлен 34 аллелями; наиболее встречаемые в РК – С\*06:02 (15,61%), 07:02 (9,99%), 04:01 (9,06%). В мире наиболее распространенными аллелями локуса С послужили иные вариации (табл. 4).

В локусе DRB1 51 аллель; наиболее встречаемые в РК – DRB1\*07:01 (14,09%), 03:01 (9,85%), 15:01 (8,6%). В мире наиболее распространенными аллелями локуса DRB1 являются 07:01 (7,31%), 11:01 (7,3%), 15:01 (6,67%) (табл. 5).

Локус DQB1 один из самых малочисленных по числу аллелей. Из его 27 аллелей наиболее встречаемыми в РК являются DQB1\*03:01 (23,41%), 02:01 (12,9%), 05:01 (9,52%). В мире наиболее распространенными аллелями локуса DQB1 являются 03:01 (22,56%), 02:01 (11,43%), 03:02 (11,14%) (табл. 6).

Таблица 2

### Сравнение частоты встречаемости аллелей локуса А

Аллели локуса А	Встречаемость в Казахстане		Встречаемость в базе данных allelefrequencies.net	
	абс.	%	абс.	%
02:01	334	22,09	6217	15,2
24:02	222	14,74	4574	11,18
01:01	173	11,44	2921	7,14
03:01	148	9,79	3072	7,51
11:01	101	6,68	3069	7,5
31:01	68	4,50	1678	4,1
26:01	58	3,84	2101	5,14
68:01	49	3,24	1646	4,02
02:06	46	3,04	876	2,14
33:03	46	3,04	829	2,03
30:01	38	2,51	795	1,94
23:01	35	2,31	1084	2,65
02:07	32	2,12	317	0,77
25:01	30	1,98	715	1,75
32:01	27	1,79	1674	4,09
33:01	22	1,46	390	0,95
02:05	17	1,12	509	1,24
29:02	10	0,66	754	1,84
29:01	7	0,46	267	0,65
03:02	6	0,40	336	0,82
30:04	5	0,33	159	0,39
68:02	5	0,33	463	1,13
66:01	4	0,26	317	0,77
02:03	3	0,20	177	0,43
02:11	2	0,13	86	0,21
02:17	2	0,13	117	0,29
11:02	2	0,13	166	0,41
24:07	2	0,13	104	0,25
24:17	2	0,13	8	0,02
32:02	2	0,13	3	0,01
69:01	2	0,13	132	0,32
01:02	1	0,07	87	0,21
02:02	1	0,07	229	0,56
02:12	1	0,07	5	0,01
02:37	1	0,07	0	0
11:38	1	0,07	0	0
11:39	1	0,07	1	0,00
24:03	1	0,07	204	0,5
24:20	1	0,07	83	0,2
26:20	1	0,07	4	0,01
32:13	1	0,07	1	0,00
80:01	1	0,07	60	0,15
Всего...	1512	100	36 230	88,57
Всего аллелей локуса в базе allelefrequencies.net...				40 905
		$\chi^2 = 294,4; p > 0,001$		

Таблица 1

### Данные фенотипов 756 доноров Казахстана

Число доноров	Количество антигенов	Локусы	Количество аллелей локуса
756	1512	А	42
		В	77
		С	34
		DRB1	51
		DQB1	27
		Всего...	231

Таблица 3

## Сравнение частоты встречаемости аллелей локуса В

Аллели локуса В	Встречаемость в Казахстане		Встречаемость в базе данных allelefrequencies.net	
	абс.	%	абс.	%
13:02	120	7,94	710	1,63
51:01	120	7,94	3568	8,21
07:02	100	6,61	1701	3,92
08:01	75	4,96	1023	2,35
15:01	64	4,23	2000	4,60
40:02	63	4,17	1207	2,78
35:01	60	3,97	2132	4,91
58:01	58	3,84	862	1,98
44:02	54	3,57	1609	3,7
35:03	51	3,37	1176	2,71
18:01	50	3,31	1783	4,1
27:05	44	2,91	1157	2,66
52:01	43	2,84	758	1,74
38:01	41	2,71	832	1,92
57:01	41	2,71	721	1,66
40:01	40	2,65	1625	3,74
44:03	40	2,65	1344	3,09
48:01	35	2,31	517	1,19
14:02	31	2,05	757	1,74
46:01	31	2,05	391	0,9
50:01	30	1,98	564	1,3
37:01	29	1,92	528	1,22
39:01	24	1,59	937	2,16
49:01	20	1,32	857	1,97
41:02	19	1,26	253	0,58
55:01	19	1,26	736	1,69
35:02	16	1,06	453	1,04
13:01	13	0,86	284	0,65
41:01	13	0,86	377	0,87
35:08	11	0,73	527	1,21
40:06	11	0,73	404	0,93
15:18	10	0,66	328	0,76
44:05	10	0,66	263	0,61
54:01	10	0,66	271	0,62
56:01	10	0,66	479	1,1
27:02	9	0,6	326	0,75
27:04	8	0,53	111	0,26
38:02	7	0,46	166	0,38
40:03	6	0,40	46	0,11
07:05	5	0,33	310	0,71
55:02	5	0,33	324	0,75
15:02	4	0,26	184	0,42
15:08	4	0,26	42	0,1
15:17	4	0,3	300	0,69
15:68	4	0,26	0	0
53:01	4	0,26	534	1,23
73:01	4	0,26	47	0,11
27:07	3	0,2	66	0,15

Продолжение таблицы 3

Аллели локуса В	Встречаемость в Казахстане		Встречаемость в базе данных allelefrequencies.net	
	абс.	%	абс.	%
45:01	3	0,2	424	0,98
51:07	3	0,2	79	0,18
57:02	3	0,2	52	0,12
07:04	2	0,13	23	0,05
15:07	2	0,13	93	0,21
15:11	2	0,13	97	0,22
67:01	2	0,13	81	0,19
07:10	1	0,07	10	0,02
14:01	1	0,07	288	0,66
14:05	1	0,07	4	0,01
15:03	1	0,07	331	0,76
15:25	1	0,07	99	0,23
15:27	1	0,07	42	0,1
15:29	1	0,07	9	0,02
15:58	1	0,07	2	0,00
27:01	1	0,07	1	0,00
27:32	1	0,07	1	0,00
27:40	1	0,07	0	0
38:05	1	0,07	0	0
44:06	1	0,07	5	0,01
44:27	1	0,07	0	0,00
47:01	1	0,07	154	0,35
51:02	1	0,07	121	0,28
51:05	1	0,07	34	0,08
51:08	1	0,07	127	0,29
51:29	1	0,07	16	0,04
52:02	1	0,07	0	0
58:08	1	0,07	0	0
58:22	1	0,07	0	0
Всего...	1512	100	37 683	86,7
Всего аллелей локуса в базе allelefrequencies.net...				43 442

$\chi^2 = 636,22; p > 0,001$

## Выводы

- Для успешного нахождения совместимого донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для пациентов с часто встречающимися генами в РК необходимо дальше расширять регистр доноров ГСК, увеличивать число потенциальных доноров ГСК.

- Для подбора совместимого донора для пациентов с редкими HLA-генами необходимо налаживание сотрудничества с зарубежными регистрами, у которых частота встречаемости данных редких генов выше, чем в нашей стране.

- Результаты HLA-исследования играют важную роль в популяционной генетике, способствуя установлению ареалов распространения различных HLA-антигенов в казахской популяции, а также в развитии трансплантации ГСК в Республике Казахстан.

Таблица 4

## Сравнение частоты встречаемости аллелей локуса C

Аллели локуса C	Встречаемость в Казахстане		Встречаемость в базе данных allelefrequencies.net	
	абс.	%	абс.	%
06:02	236	15,61	2756	7,27
07:02	151	9,99	3066	8,09
04:01	137	9,06	4580	12,08
03:04	115	7,61	2418	6,38
07:01	99	6,55	3297	8,7
01:02	98	6,48	2600	6,86
12:03	97	6,42	2525	6,66
03:03	71	4,7	2319	6,12
03:02	62	4,1	408	1,08
15:02	61	4,03	1547	4,08
02:02	60	3,97	2162	5,7
08:01	50	3,31	821	2,17
05:01	48	3,17	1416	3,74
12:02	45	2,98	650	1,71
08:02	35	2,31	892	2,35
14:02	28	1,85	998	2,63
07:04	26	1,72	715	1,89
17:01	25	1,65	630	1,66
08:03	14	0,93	187	0,49
16:02	13	0,86	443	1,17
15:05	8	0,53	349	0,92
15:04	7	0,46	87	0,23
16:01	6	0,4	732	1,93
16:04	5	0,33	150	0,4
01:03	4	0,26	47	0,12
07:03	2	0,13	0	0
14:03	2	0,13	147	0,39
01:05	1	0,07	2	0,01
04:03	1	0,07	123	0,32
06:03	1	0,07	1	0,00
06:11	1	0,07	0	0
06:76	1	0,07	0	0
15:11	1	0,07	7	0,02
15:13	1	0,07	0	0
Всего...	1512	100	36 075	95,18
Всего аллелей локуса в базе allelefrequencies.net...			36 075	
$\chi^2 = 396,39; p > 0,001$				

Таблица 5

## Сравнение частоты встречаемости аллелей локуса DRB1

Аллели локуса DRB1	Встречаемость в Казахстане		Встречаемость в базе данных allelefrequencies.net	
	абс.	%	абс.	%
07:01	213	14,09	2973	7,31
03:01	149	9,85	1965	4,83
15:01	130	8,6	2716	6,67
11:01	102	6,75	2972	7,3
13:01	100	6,61	2115	5,2
04:01	90	5,95	1325	3,26
01:01	83	5,49	2027	4,98
11:04	49	3,24	1546	3,8
09:01	43	2,84	1334	3,28
14:01	40	2,65	1441	3,54
04:04	37	2,45	1001	2,46
10:01	37	2,45	754	1,85
13:02	36	2,38	1729	4,25
12:01	32	2,12	1291	3,17
04:05	30	1,98	1012	2,49
15:02	30	1,98	780	1,92
08:02	226	1,72	487	1,2
08:01	25	1,65	883	2,17
16:01	25	1,65	1264	3,11
12:02	24	1,59	549	1,35
01:02	22	1,46	571	1,4
04:03	22	1,46	1080	2,65
08:03	22	1,46	640	1,57
04:02	21	1,39	603	1,48
13:03	20	1,32	659	1,62
14:03	15	0,99	130	0,32
11:03	13	0,86	472	1,16
14:04	11	0,73	189	0,46
14:12	10	0,66	11	0,03
04:07	6	0,4	458	1,13
14:05	6	0,4	260	0,64
04:08	5	0,33	196	0,48
04:06	4	0,26	278	0,68
12:08	4	0,26	0	0
16:02	4	0,26	519	1,28
04:10	3	0,20	171	0,42
09:06	3	0,20	0	0
01:03	2	0,13	186	0,46
03:05	2	0,13	8	0,02
08:04	2	0,13	448	1,1
11:06	2	0,13	25	0,06
13:05	2	0,13	131	0,32
14:02	2	0,13	162	0,4
03:02	1	0,07	147	0,36
04:22	1	0,07	0	0
08:10	1	0,07	9	0,02
11:58	1	0,07	0	0
13:04	1	0,07	63	0,15
13:50	1	0,07	2	0,00
14:15	1	0,07	0	0
16:05	1	0,07	8	0,02
Всего...	1512	100	37 590	95,18
Всего аллелей локуса в базе allelefrequencies.net...			40 696	
$\chi^2 = 551,09; p > 0,001$				

Таблица 6

## Сравнение частоты встречаемости аллелей локуса DQB1

Аллели локуса DQB1	Встречаемость в Казахстане		Встречаемость в базе данных allelefrequencies.net	
	абс.	%	абс.	%
03:01	354	23,41	3323	22,56
02:01	195	12,9	1684	11,43
05:01	144	9,52	1531	10,4
02:02	142	9,39	129	0,88
03:02	127	8,4	1640	11,14
06:02	122	8,07	1007	6,84
06:03	90	5,95	646	4,39
03:03	72	4,76	657	4,46
06:01	54	3,57	471	3,2
05:02	49	3,24	893	6,06
05:03	40	2,65	708	4,81
04:02	37	2,45	806	5,47
04:01	24	1,59	121	0,82
06:09	19	1,26	180	1,22
06:04	16	1,06	420	2,85
03:82	8	0,53	0	0
05:04	5	0,33	13	0,09
03:04	3	0,2	45	0,31
04:03	2	0,13	2	0,01
06:20	2	0,13	0	0
03:05	1	0,07	94	0,64
03:13	1	0,07	0	0
04:04	1	0,07	0	0
06:05	1	0,07	35	0,24
06:07	1	0,07	1	0,01
06:11	1	0,07	12	0,08
06:13	1	0,07	0	0
Всего ...	1512	100	14 418	97,9
Всего аллелей локуса в базе allelefrequencies.net...				14 727
$\chi^2 = 1380,91; p > 0,001$				

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. *Collaborative Transplant Study (CTS)*. Available at: [www/ctstransplant.org/protected/dataR/html\\_all/K-21111-0207.html](http://www.ctstransplant.org/protected/dataR/html_all/K-21111-0207.html) (accessed 19.10.2008).
2. *United Network for Organ Sharing (UNOS)*. Available at: [www.unos.org](http://www.unos.org). (accessed Jan. 2010).
3. *HLA Alleles Numbers*. Available at: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> (accessed Jan. 2010)
4. Зарецкая Ю.М., Леднев Ю.А. *HLA 50 лет: 1958–2008*. Тверь: Триада; 2008: 37–8.  
[Zaretskaya Yu.M., Lednev Yu.A. *HLA 50 years: 1958–2008*. Tver: Triada; 2008: 37–8]. (in Russian)
5. Sveigaard A., Jersild C., Nielsen L., Bodmer W.F. HLA-antigens and disease. Statistical and genetical consideration. *Tissue Antigens*. 1974; 4: 95–105.
6. Sveigaard A., Platz P., Ryder L., Nielsen L.S., Thomsen M. HLA and disease association – a survey. *Transplant. Rev.* 1975; 22: 3–43.
7. *Allele frequencies in worldwide populations*. Available at: <http://www.allelefrequencies.net>. (accessed Oct 2014).

Поступила 31.10.14  
Received 31.10.14