

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ HLA-СИСТЕМЫ У ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ**

*<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ;  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: asena-86@mail.ru;*

*<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница»  
министерства здравоохранения Краснодарского края,  
Россия, 350007, г. Краснодар, площадь Победы, 1;*

*<sup>3</sup>НИИ медицинской генетики СО РАМН,  
Россия, 634050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10;*

*<sup>4</sup>ГБУЗ «Станция переливания крови» министерства здравоохранения Краснодарского края,  
Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Димитрова, 166*

Исследования полиморфизма главного комплекса тканевой совместимости человека (HLA-система) в мире проводятся с середины 60-х годов, когда методами серологического типирования было выявлено, что в разных популяциях определяются разные наборы вариантов HLA-антигенов. Гены II класса HLA-системы определяют значительную часть генетической предрасположенности к развитию большинства заболеваний, связанных с иммунной системой. При анализе аллельного полиморфизма генов HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-DRB1 установлено, что среди здоровых доноров г. Краснодара в абсолютном значении чаще встречаются аллели DQA1\*0501, DQA1\*0201, DQB1\*0201, DQB1\*0301, DQB1\*0601/8, DRB1\*01, DRB1\*15. Провели сравнение результатов анализа частот аллелей полиморфных генов HLA 151 донора Краснодарского края с наибольшей этнической группой русских выборкой в количестве 300 человек г. Москвы и Московской области. Сравнимые группы русских не имеют значимых различий и могут быть использованы в качестве контрольных в исследованиях, направленных на изучение вклада генов HLA II класса в развитие заболеваний, ассоциированных с HLA-антигенами.

*Ключевые слова:* гены HLA-системы, популяционный контроль, аллели, полиморфизм, антигены.

***A. I. TLIF<sup>1</sup>, E. I. KONDRATYEVA<sup>1</sup>, N. V. TARASENKO<sup>3</sup>,  
M. Ya. ZOBENKO<sup>1</sup>, A. T. KODENEV<sup>4</sup>, L. R. GYSARYK<sup>1</sup>***

### **PREVALENCE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF GENES HLA SYSTEM IN HEALTHY DONORS OF KRASNODAR REGION**

*<sup>1</sup>GBOU VPO KubGMU Minsravsocravitiya Rossii,  
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina, str., 4. E-mail: asena-86@mail.ru;*

*<sup>2</sup>Children's regional clinic,  
Russia, 350007, Krasnodar, ploshehad Pobegy, 1;*

*<sup>3</sup>NII medical genetics RAMN,  
Russia, 634050 Tomsk, str. Ushayki naberegnaya, 10;*

*<sup>4</sup>GBUZ «Blood transfusion station» of the Ministry of health of the Krasnodar territory,  
Russia, 350040, Krasnodar, str. Dimitrova, 166*

Polymorphism studies major histocompatibility complex human (HLA-system) in the world, held from mid- 60s, when serotyping methods revealed that in different populations are determined by different sets of options HLA-antigens. Genes of class II HLA-system determines a significant portion of the genetic predisposition to the development of the majority of diseases associated with the immune system. In the analysis of allelic polymorphism of the genes HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-DRB1 found that among healthy donors Krasnodar in absolute terms more common alleles DQA1\*0501, DQA1\* 0201, DQB1\* 0301, DQB1\* 0601/8, DRB1 \*01 DRB1\* 15. Compare the population do not have significant differences and can be used as control groups in studies aimed at understanding the contribution of genes HLA II class for the development of diseases in the russian group. The results indicate the presence in the population of the Krasnodar territory is not only the «classical» alleles, but found only in Russia and in the region.

*Key words:* HLA genes of the system, population control, alleles, polymorphism, antigens.

Антигены гистосовместимости (HLA-комплекс) – система человека, состоящая из комплекса генов и их продуктов (антигенов), выполняющая различные биологические функции, в первую очередь обеспечивающая генетический контроль иммунного ответа и взаимодействие между собой клеток, которые реализуют этот ответ. Название HLA (Human Leucocyte Antigens) было дано, поскольку эти молекулы (антигены) наиболее полно представлены на поверхности лейкоцитов и каждый индивидуум имеет свой уникальный набор антигенов HLA. Типирование тканей по этим антигенам проводят на мембранах лимфоцитов, выделяя их из крови. Антигены – human leucocyte antigens (HLA) кодируются генами главного комплекса гистосовместимости (MHC – major histocompatibility complex). Гены (MHC) находятся в коротком плече

хромосомы 6 и кодируют полипептиды трех классов – молекул MHC классов I, II, III. MHC обнаружен у всех высших животных. Понятие же HLA имеет отношение только к человеку. Эти гены характеризуются выраженным полиморфизмом и имеют большое количество аллелей. Спектр молекул MHC уникален для каждого организма и определяет его биологическую индивидуальность. Существует более триллиона комбинаций молекул антигенов HLA, и практически невозможно найти людей, имеющих одинаковые антигены (HLA), за исключением однояйцевых близнецов. Белки, кодируемые HLA-системой человека, играют основную роль на межклеточном и внутриклеточном уровнях взаимодействия при иммунном ответе. Система HLA помимо участия в отторжении трансплантата выполняет в организме ряд других функций,

Таблица 1

### Заболевания, ассоциированные с HLA-антигенами [1]

Заболевания	Наиболее тесно ассоциированные гены	Относительный риск
Анкилозирующий спондилит	B 27	89,0
Синдром Рейтера	B 27	37,0
Острый передний увеит	B 27	10,3
Реактивный артрит (Yersinia, Salmonella, Gonococcus)	B 27	18,0
Псориатический артрит (центральный)	B 27	10,7
	Bw 38	9,1
Псориатический артрит (периферический)	B27	2,0
Ювенильный ревматоидный артрит	Bw38	6,5
	B27	4,5
	DRwB	3,6
Ювенильный артрит со слабовыраженным суставным синдромом	DR5	5,2
Ревматоидный артрит	Dw4/DR4	6,0
Синдром Шегрена	Dw3	9,7
Системная красная волчанка	DR3	5,8
Системная красная волчанка (в результате приема апрессина)	DR4	5,6
Гиперчувствительная энтеропатия	DR3	21,0
Хронический активный гепатит	DR3	6,8
Язвенный колит	B5	3,8
Идиопатический гемохроматоз	A3	8,2
	B14	76,7
	A3, B14	90,0
Пернициозная анемия	DR5	5,4
Герпетиформный дерматит	Dw3	15,4
Псориаз вульгарный	Cw6	4,8
Псориаз вульгарный (в японской популяции)	Cw6	10,7
Пузырчатка вульгарная (в европейской популяции)	DR4	14,4 5,9
	A10	
Болезнь Бехчета	B5	6,3
Сахарный диабет 1-го типа	DR4	6,4
	DR3	3,3
	B8	2,7
	BfF1	15,0
	DR3	21,0
Целиакия	DR3	21,0

важнейшими из которых являются генетический контроль иммунного ответа и поддержание «нормального» иммунного гомеостаза. Так, реализуемое через систему HLA нарушение иммунологического гомеостаза лежит в основе целого ряда патологических процессов, включая аутоиммунные заболевания и развитие опухолей [4].

Познание свойств главного комплекса тканевой совместимости человека (HLA-система) методами серологического типирования ведет свое начало к 60-м годам XX века, когда было выявлено, что в разных популяциях определяются разные наборы вариантов HLA-антигенов. Открытие полимеразной цепной реакции и формирование на ее основе современных методик генотипирования генов HLA-системы привели к стремитель-

ному прогрессу в области исследования особенностей полиморфизма популяций.

Гены II класса HLA-системы определяют значительную часть генетической предрасположенности к развитию большинства заболеваний, связанных с иммунной системой (табл. 1).

В связи с этим знание характеристики HLA-системы в различных популяциях может быть использовано для оценки риска развития заболеваний. В настоящее время в исследованиях приводятся сведения о популяционной выборке в количестве 300 человек случайной выборки г. Москвы и Московской области [2].

Цель исследования – изучить аллельный полиморфизм генов HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1 в группе здоровых доноров, проживающих

Таблица 2

**Сравнение частот аллелей генов DRB1, DQA1 и DQB1 в группах здоровых доноров (г. Краснодар) и популяционного контроля (г. Москва)**

Ген	Аллель	Контроль (г. Краснодар), n=151	Контроль (г. Москва), n=300	p
DRB1	*01	0,154	0,095	>0, 05
	*04	0,107	0,115	>0, 05
	*07	0,092	0,143	>0, 05
	*08	0,044	0,018	>0, 05
	*09	0,004	0,007	>0, 05
	*10	0,007	0,013	>0, 05
	*11	0,136	0,142	>0, 05
	*12	0,026	0,028	>0, 05
	*13	0,125	0,142	>0, 05
	*14	0,018	0,023	>0, 05
	*15	0,151	0,132	>0, 05
	*16	0,077	0,067	>0, 05
	*17	0,059	0,075	>0, 05
DQA1	*0101	0,133	0,130	>0, 05
	*0102	0,207	0,190	>0, 05
	*0103	0,133	0,107	>0, 05
	*0201	0,133	0,143	>0, 05
	*0301	0,133	0,122	>0, 05
	*0401	0,030	0,015	>0, 05
	*0501	0,223	0,290	>0, 05
*0601	0,007	0,003	>0, 05	
DQB1	*0201	0,166	0,195	>0, 05
	*0202	0,000	0,000	>0, 05
	*0301	0,209	0,240	>0, 05
	*0302	0,096	0,083	>0, 05
	*0303	0,053	0,033	>0, 05
	*0304	0,000	0,002	>0, 05
	*0305	0,000	0,017	>0, 05
	*0401/2	0,036	0,022	>0, 05
	*0501	0,119	0,108	>0, 05
	*0502/4	0,093	0,032	<0, 05
	*0503	0,010	0,068	<0, 05
	*0601	0,007	0,000	>0, 05
*0602/8	0,212	0,200	>0, 05	

в Краснодарском крае, для применения в качестве популяционного контроля при обследовании пациентов с заболеваниями, ассоциированными с HLA-антигенами.

### Материалы и методы

Для проведения молекулярно-генетического исследования была сформирована группа в количестве 151 человека, состоявшая из здоровых доноров в возрасте 20–45 лет (72 мужчины и 79 женщин). Забор биологического материала, анкетирование проводились в ГБУЗ «Станция переливания крови» министерства здравоохранения Краснодарского края. Все обследованные подписали добровольное информированное согласие.

Группу сравнения составили 300 человек случайной выборки г. Москвы и Московской области [2]. ДНК выделена по стандартной неэнзиматической методике из лимфоцитов периферической крови, взятой из кубитальной вены. Генотипирование локусов HLA-системы (HLA-DQA1) (8 специфичностей), HLA-DQB1 (13 специфичностей), HLA-DRB1 (13 специфичностей) проводили с применением коммерческих наборов фирмы «ДНК-технология», г. Москва. Частоту аллелей определяли методом простого счета ( $n/2N$ , где  $n$  – число раз встречаемости аллеля (у гомозигот он учитывался дважды) в выборке  $N$ -генотипов. Статистическую достоверность отличия между группами определяли по точному двустороннему критерию Фишера с поправкой на количество выявленных аллелей [3]. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При анализе аллельного полиморфизма генов HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 установлено, что среди здоровых доноров г. Краснодара в абсолютном значении чаще встречаются аллели DRB1\*01 (15,4%), \*11 (13,6%), \*13 (12,5%), \*15, (15,1%); DQA1\*0101 (13,3%), \*0102 (20,7%), \*0103 (13,3%), \*0201 (13,3%), \*0301 (13,3%), \*0501 (22,3%); DQB1\*0201 (16,6%), \*0301 (20,9%), \*0501

(11,9%), \*0602/8 (21,2%). Аллели DQB1\*0202, DQB1\*0304, DQB1\*0305 не определялись в выборке доноров Краснодарского края и были крайне редко представлены в московской выборке, что, вероятно, связано с ее размером. В дальнейшем был проведен сравнительный анализ частот аллелей генов DRB1, DQA1 и DQB1 в группах здоровых доноров г. Краснодара и популяционного контроля г. Москвы [2]. Статистически значимые отличия между сравниваемыми группами были достигнуты только для двух аллелей: чаще в группе здоровых доноров г. Краснодара регистрировался аллель DQB1\*0502/4 ( $p < 0,05$ ) и реже – DQB1\*0503 ( $p < 0,05$ ) по сравнению с популяционной выборкой г. Москвы. По данным литературы, эти аллели считаются нейтральными для развития аутоиммунных заболеваний [2, 5]. Результаты проведенного сравнительного анализа представлены в таблице 2.

Сравниваемые группы не имеют значимых различий и могут быть использованы в качестве контрольных в исследованиях, направленных на изучение вклада генов HLA II класса для развития заболеваний, ассоциированных с HLA-антигенами, в этнических группах славян.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Внутренние болезни по Т. Р. Харрисону / Под редакцией Э. Фаучи, Ю. Браунвальда. Практика. – М., 2005. В 10 томах.
2. Куреева Т. Л., Кашенин М. Н., Болдырева М. Н. Ассоциация сахарного диабета 1-го типа с полиморфными аллелями HLA-DR и DQ генов в двух русских популяциях – московской и вологодской // Сахарный диабет. – 2009. – № 2. – С. 28–32.
3. Халафян А. А. Учебник «Statistica 6. Статистический анализ данных». Издательство «Бином-Пресс», 2007 – 512 с.
4. Alexeev L. et al. Genetic diversity of HLA. Proc. of the 12th Intern. Histocompatibility workshop and conf. – EDK, Paris, France, 1997. – P. 364–374.
5. Todd J. A., Walker N. M., Cooper J. D. et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes // Nature genetics. – 2007. – Vol. 39. № 7. – P. 857–864.

Поступила 30.04.2014

Е. Н. ТРАВЕНКО, В. А. ПОРОДЕНКО

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОТРАВЛЕНИЙ ЭТАНОЛОМ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Кафедра судебной медицины ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. (861) 262-20-50. E-mail: porodenko@ksma.ru

Морфологическая картина отравлений алкоголем и ее оценка остаются дискуссионной проблемой до настоящего времени. В работе проанализированы и дана оценка патоморфологическим признакам интоксикации этанолом у лиц с разнообразными формами алкогольной болезни печени (АБП).

Ключевые слова: алкоголь, отравления, алкогольная болезнь печени.