

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ**

**ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

Підстава: рішення експертної проблемної комісії «Гематологія та трансфузіологія» НАМН України, протокол № 4 від 24 вересня 2020 р., спільно із засіданням вченої ради Інституту клінічної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», протокол № 7 від 24 вересня 2020 р.

НАУКОВО-ДОСЛІДНИМ ТА  
ЛІКУВАЛЬНО-  
ПРОФІЛАКТИЧНИМ  
ЗАКЛАДАМ МОЗ ТА НАМН  
УКРАЇНИ

**ПОШИРЕНІСТЬ ГАПЛОТИПОВИХ СПОЛУЧЕНЬ ТА ІЗОЛЬОВАНИХ  
ГЕНІВ ГОЛОВНОГО КОМПЛЕКСУ ГІСТОСУМІСНОСТІ У  
ЖИТЕЛІВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНО-ГЕОГРАФІЧНОГО РЕГІОНУ  
УКРАЇНИ ПОРІВНЯНО З  
HLA-СТРУКТУРОЮ НАСЕЛЕННЯ ЄВРОПЕЙСЬКИХ КРАЇН**

**УСТАНОВА- РОЗРОБНИК:**

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ  
ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ  
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**АВТОРИ:**

д. б. н., проф. Мінченко Ж. М.  
к. б. н. Дмитренко О. О.  
д. мед. н. Любарець Т. Ф.  
к. мед. н. Шляхтиченко Т. Ю.  
В. В. Балан  
д. мед. н., проф., чл.-кор. НАМН  
України Бебешко В. Г.

м. Київ

**Суть впровадження:** оцінка критеріїв розвитку мультифакторіальної патології на основі визначення поширеності ізольованих та гаплотипових поліморфних варіантів генів головного комплексу гістосумісності (*HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1*) в контрольній популяції Центрального гено-географічного регіону України порівняно з HLA-структурою населення європейських країн.

Пропонується для впровадження у науково-дослідних та лікувально-профілактичних закладах охорони здоров'я України, які здійснюють нагляд за гематологічними пацієнтами, пропонується виділений авторами комплекс імуногенетичних критеріїв для оцінки ризиків розвитку мультифакторіальної патології, у тому числі - онкогематологічної.

Фенотипові особливості індивіду обумовлені існуванням алельного поліморфізму генів, зокрема генів системи HLA (Human Leukocyte Antigen), які визначають відповідь організму на вплив негативних чинників зовнішнього середовища, дію ендогенних аутоімунних стимулів і обумовлюють генетичну схильність осіб до розвитку мультифакторіальної патології. Поліморфізм генів імунної відповіді є інтегральним відображенням мікро- і макроеволюційних процесів у популяції, залежать від географічних умов проживання, расової (етнічної) належності осіб, свідчать про дію природного відбору і, загалом, формує популяційний генофонд. Оскільки поліморфізм має місце як в генах-тригерах, які сприяють виникненню патологічного процесу, так і в генах-протекторах, які перешкоджають виникненню захворювання, дослідження були спрямовані на вивчення особливостей генетичної структури населення Центрального гено-географічного регіону України для оцінки ризиків виникнення мультифакторіальної патології в даній когорті.

Об'єктом дослідження була геномна ДНК 364 практично здорових осіб віком від 18 до 50 років, які представляли контрольну популяцію Центрального гено-географічного регіону України (гено-географічний регіон – це територія, населення якої складає популяцію з характерним поширенням

генетичних алелів). Досліджено розподіл *HLA*-гаплотипів за шістьма генами, у 364 осіб ( $2n = 728$ ) виявлено 276 гаплотипів. Ідентифікація алельного поліморфізму генів *HLA* I (*HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*) та II класів (*HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*) проводилася за допомогою методу ПЛР із застосуванням сиквенс-специфічних праймерів (PCR-SSP). Геномну ДНК із зразків цільної крові виділяли з використанням набору для виділення ДНК DNA BOX 500 («Protrans», Німеччина). Генотипування проводили із застосуванням наборів PROTRANS Cylerplate System («Protrans», Німеччина) відповідно до стандартного протоколу виробника.

Аналіз поширеності *HLA* поліморфних варіантів генів на відповідність закону Харді-Вайнберга показав, що досліджувана популяція знаходиться у рівновазі за всіма зазначеними генами, що відповідає принципам панміктичної популяції.

Порівняння отриманих результатів у зіставленні з даними алельних частот Міжнародної бази (AFND, <http://www.allelefrequency.net>) показало наступне: для гена *HLA-A* у AFND зареєстровано 21 алельну групу. У обстежених осіб виявлено 16 алельних груп, не знайдено *HLA-A\*36*, *A\*43*, *A\*69*, *A\*74*, *A\*80*. Найнижчі частоти розповсюдження визначені для алельних груп *HLA-A\*34* та *HLA-A\*66* (0,0014 та 0,0027 відповідно). Як і у більшості європейських популяцій, найчастіше виявлялись групи *HLA-A\*02*, *HLA-A\*03* та *HLA-A\*01*. Поширеність *HLA-A\*24* за розповсюдженістю займали друге рангове місце після *HLA-A\*02* (0,286 та 0,1483 відповідно). Таке домінування специфічності *HLA-A\*24* більш характерне для популяцій Південно-Східної Європи. З відомих 36 алельних груп гена *HLA-B* в досліджуваній групі виявлено лише 28. Частоти специфічностей *B\*45*, *B\*54*, *B\*73* становили 0,0014, тобто були такими ж рідкісними як і в європейських популяціях.

Найбільш поширеними виявились алельні групи *B\*07*, *B\*35*, *B\*18* (0,1058; 0,1071 та 0,0879 відповідно). Серед найбільш поширених алельних груп вагомий внесок належить генам слабкої імунної відповіді *HLA-A\*24* і

*HLA-B\*07*, а також гену *HLA-B\*35* – маркеру аутоімунної відповіді. Для гена *HLA-C* було виявлено всі 14 алельних груп. Найменша частота була зареєстрована для *C\*14* (0,0124). Найбільш поширеною виявилась алельна група *C\*07* (0,2719), на другому місці – *B\*12* (0,1359). Для гена *HLA-DRB1* також були ідентифіковані усі відомі алельні групи. Серед найбільш поширених варіантів були зареєстровані *HLA-DRB1\*07* (0,1442), *HLA-DRB1\*11* (0,1401) та *HLA-DRB1\*13* (0,1250).

Поліморфізм гена *HLA-DQB1* був представлений 22 алелями, з яких найпоширенішими виявились алелі *HLA-DQB1\*03:01* (0,1772), *HLA-DQB1\*06:02* (0,1168), *HLA-DQB1\*05:01* (0,1154). Найменш розповсюдженими були алелі *HLA-DQB1\*03:07* та *HLA-DQB1\*06:08*, частота зустрічальності яких не перевищувала 0,005. Серед популяційного розподілу 14 алельних варіантів гена *HLA-DQA1* найбільшого поширення набули алелі *HLA-DQA1\*01:02* (0,2363) та *HLA-DQA1\*05:05* (0,1442).

Проведений порівняльний аналіз частот вищезазначених гаплотипів обстеженої групи України з частотами *HLA*-гаплотипів популяцій Східної та Південно-Східної Європи (Польща, Німеччина, Італія) виявив певні їх особливості серед представників української популяції. Так, вісім *HLA*-гаплотипів мали частоту більше 0,01. Найпоширеніший серед українців гаплотип *A\*02/B\*35/\*07/DRB1\*07/DQB1\*03:01/DQA1\*01:02* відрізнявся від найбільш поширеного в європейських популяцій, особливо серед мешканців Польщі (0,0602), гаплотипу *A\*01/B\*08/C\*07/DRB1\*03/DQB1\*02:02/DQA1\*01:01* (частота даного гаплотипу в українців була низькою (0,0153) порівняно з іншими популяціями). Другий за частотою у більшості європейських популяцій гаплотип *A\*03/B\*07/C\*07/DRB1\*15/DQB1\*06:02/DQA1\*01:01* був на четвертому місці за поширеністю у когорті українців. Третю позицію, найбільш поширену серед мешканців Північно-Західної Європи, і шосту в українській популяції (частота 0,0163) займає гаплотип *A\*03/B\*35/C\*04/DRB1\*01/DQB1\*05:01/DQA1\*01:02*. В той же час, серед

українців гаплотип *A\*24/B\*07/C\*12/DRB1\*11/DQB1\*06:02/DQA1\*05:05* зустрічається з частотою 0,0178, тоді як у популяціях європейських країн його частота не перевищує 0,006, або взагалі не виявляється.

Таким чином, популяційний аналіз генетичної структури населення Центрального гено-географічної зони України з урахуванням поліморфізму генів головного комплексу гістосумісності *HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1* показав наявність характерних відмінностей щодо поширеності конкретних алелів, генотипів і гаплотипів порівняно з представниками інших європейських країн. Отримані дані свідчать про необхідність формування контрольних вибірок з урахуванням особливостей етнічних популяційних характеристик, що суттєво підвищує ступінь якості аналізу інформативності маркерів генетичної схильності до мультифакторіальної патології, у тому числі онкогематологічної, серед населення Центрального гено-географічного регіону України.

Інформаційний лист складений за матеріалами НДР: «Роль поліморфізму генів цитокінів (*TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$* ) та генів головного комплексу гістосумісності (*HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1*) в перебігу плазмоклітинної мієломи у віддалений період після аварії на Чорнобильській АЕС», № держреєстрації 0119U100873, термін виконання: 2019-2021 рр.

За додатковою інформацією звертатись до авторів листа, Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», к. б. н. Дмиренко О. О., тел.: 097-022-63-21; e-mail: [eldmitr5@gmail.com](mailto:eldmitr5@gmail.com).