

На правах рукописи

КУРАНОВ АЛЕКСАНДР БОРИСОВИЧ

**АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ HLA КЛАССА II
В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И
ТУБЕРКУЛЁЗЕ**

03.03.03 – иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства.

Научные руководители: Болдырева Маргарита Николаевна,
доктор медицинских наук

Момыналиев Куват Темиргалиевич,
доктор биологических наук

Официальные оппоненты: Фаворова Ольга Олеговна
доктор биологических наук, профессор, заведующая
кафедрой молекулярной биологии и медицинской
биотехнологии Медико-биологического факультета
ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И.Пирогова
Минздрава России

Кадагидзе Заира Григорьевна
доктор медицинских наук, заведующая
централизованным клинично-лабораторным отделом
ФГБУ «Российский онкологический научный центр
имени Н.Н.Блохина» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное общеобразовательное
бюджетное учреждение высшего
профессионального образования «Факультет
фундаментальной медицины Московского
государственного университета имени
М.В.Ломоносова»

Защита состоится “24” февраля 2016 г. в 14.00 часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.017.01 в ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, дом 24, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://nrcii.ru/dissertacionnyj-sovet/> ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Автореферат разослан “___” _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук

Гудима Георгий Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Иммунная система, возможно, наиболее сложная система человеческого организма, состоящая из огромного количества клеток и растворимых медиаторов, которые координированно противодействуют патологическим изменениям собственных белков и проникновению в организм микроорганизмов, возбудителей инфекций. В настоящее время известно, что развитие многих заболеваний, включая злокачественные опухоли, зависит от иммуногенетического статуса, особенностей регуляции иммунной системы, таких как толерантность, иммуносупрессия и т.д. Соответственно, существует необходимость в идентификации генетических факторов, предопределяющих патологический процесс, чтобы использовать полученные данные для профилактики и лечения заболеваний.

Одну из ключевых ролей в иммунной системе человека играет главный комплекс гистосовместимости (HLA-комплекс) (Хаитов Р.М., 2007, Ярилин А.А., 2010, Holoshitz J., 2013.). На сегодняшний день установлено большое количество ассоциаций между HLA-аллелями и множеством заболеваний (Болдырева М.Н. 2007, Trowsdale J., 2013), причем набор HLA-аллелей различается в генетически отличающихся друг от друга группах населения. Поэтому установление взаимосвязей между HLA, другими высокополиморфными молекулами иммунной системы, такими как KIR, LILR и тд. (Single R., 2007, Hirayasu K., 2015), и иммунозависимыми заболеваниями имеет важное значение для каждой отдельной популяции (Sanchez-Mazas A., 2014).

Первые популяционные исследования HLA-комплекса были выполнены более 40 лет назад, в результате чего появилась возможность проведения сравнительного анализа частот аллелей HLA-генов для различных групп населения. Эти исследования, в свою очередь, продемонстрировали обширную географическую вариабельность HLA-генов (Degos L. and Dausset J., 1974, Menozzi P. et al., 1978), стали первыми иммуногенетическими доказательствами миграционной истории человека и на основании которых было сформировано понятие "классические" полиморфные гены (Cavalli-Sforza L. et al. 1994).

Исследования HLA-полиморфизма в группах населения с различным этническим составом необходимы для развития нескольких направлений: популяционная генетика, клиническая трансплантология, диагностика заболеваний, идентификация личности. Фундаментальное и прикладное значение развития этих направлений делают актуальными исследования HLA-разнообразия популяций Казахстана.

Предшествующие исследования показали, что аллели HLA класса II в каждой отдельной популяции могут по-разному влиять на восприимчивость к заболеваниям. В настоящее время известны ассоциации между молекулами HLA класса II и социально-значимыми заболеваниями, в том числе ревматоидным артритом и туберкулезом.

Цель исследования – изучить полиморфизм генов HLA II класса (HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1) у казахов в норме, при туберкулёзе и ревматоидном артрите. Определить генетические расстояния между казахской популяцией и некоторыми мировыми популяциями на основании частот HLA-генов.

Задачи исследования

1. Оценить полиморфизм генов HLA-DRB1, -DQA1 и -DQB1 и их гаплотипов среди представителей казахской популяции.
2. Определить генетические расстояния между казахами и мировыми популяциями на основе полиморфизма гена HLA-DRB1.
3. Оценить полиморфизм генов HLA-DRB1, -DQB1, -DQA1 и их гаплотипов у пациентов с туберкулёзом легких (ЛТБ) в казахской популяции.
4. Оценить полиморфизм генов HLA-DRB1, -DQB1, -DQA1 и их гаплотипов у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в казахской популяции.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе впервые проведен анализ аллельного полиморфизма генов HLA-DRB1, -DQA1 и -DQB1, а также трехлокусных гаплотипов (DRB1-DQA1-DQB1), на уровне высокого разрешения у представителей казахской популяции на основе ДНК-секвенирования. Установлены HLA-DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипы, которые, могут являться специфичными для казахской популяции.

Впервые на основе частот генов HLA класса II рассчитаны генетические расстояния между исследованной популяционной группой казахов и различными мировыми популяциями, которые продемонстрировали влияние на генофонд казахов популяций Европы, Азии и Сибири. Наиболее близкими по распределению аллельных частот гена DRB1 казахи оказались к популяциям Азии и Сибири: монголы, тувинцы, тоджа и т.д.

Идентифицированы 7 новых аллелей гена HLA-DRB1: DRB1*03:56, DRB1*03:57, DRB1*13:102, DRB1*13:02:04, DRB1*13:103, DRB1*11:04:06 и DRB1*14:12:02 (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>).

Установлено, что аллели HLA-DRB1*08:01, -DRB1*08:03 и -DQA1*03:02 ($P < 0.05$) и гаплотип DRB1*08:03-DQA1*01:03-DQB1*06:01 ($P < 0.05$) ассоциированы с восприимчивостью к легочному туберкулёзу у представителей казахской популяции.

Показано, что аллель HLA-DRB1*04:01 ($P < 0.05$) и гаплотип DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03 ($P < 0.05$) ассоциирован с предрасположенностью к ревматоидному артриту, а аллель HLA-DRB1*13:01 – с устойчивостью к данному заболеванию у представителей казахской популяции.

Практическая значимость исследования

Данные о частотном распределении аллелей генов HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 и гаплотипа DRB1-DQA1-DQB1 среди лиц, принадлежащих к казахской популяции, могут быть использованы в качестве контрольных при проведении исследований по проблеме «HLA и болезни» в данной популяции, а также для формирования регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток.

Полученные данные об ассоциации аллелей генов HLA II класса с генетической предрасположенностью к развитию ревматоидного артрита и легочного туберкулёза могут быть использованы для генетического прогнозирования и дифференциальной диагностики в семьях пациентов с соответствующими болезнями для выявления лиц, имеющих повышенный риск развития легочного туберкулёза и ревматоидного артрита. В свою очередь, это будет способствовать повышению эффективности профилактики данных заболеваний в казахской популяции.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы доложены на I Республиканской конференции с международным участием «Современная лабораторная - стремление к унификации и доказательности (Астана, 2009), I республиканском съезде медицинских генетиков Казахстана (Алматы, 2009), VI международной научно-практической конференции «Экология. Радиационная. Здоровье» (Семей, 2010), международной конференции студентов и молодых ученых «Мир Науки» (Алматы, 2010), международной конференции «Современное состояние генетики» (Алматы, 2010), I международной научно-практической конференции «Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине» (Москва, 2010), международной научной конференции студентов и молодых ученых «Ломоносов-2011» (Москва, 2011), I международном форуме II Конгресс ревматологов Центральной Азии и Казахстана (Астана, 2011), 28th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference (Стокгольм, 2014), XV Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе Дни Иммунологии в Санкт-Петербурге (Санкт-Петербург, 2015).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 работы, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций («PLOS ONE», «Иммунология», «Tissue Antigens»); 20 публикаций в материалах отечественных и международных конференций и конгрессов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, глава с описанием материалов и методов исследования, глава с результатами собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, список сокращений, список использованной литературы. Список литературы включает 21 отечественный и 280 зарубежных источников. Рукопись содержит 8 рисунков и 24 таблицы.

Личный вклад автора

Автором лично выполнены все экспериментальные исследования, проведен статистический анализ и интерпретация полученных результатов, подготовлены публикации по теме диссертации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика исследуемых групп

Группы пациентов и группа сравнения состояли из представителей казахской национальности и были классифицированы как моноэтнические в соответствии с фенотипическими характеристиками. Все участники подписали письменное информированное согласие на использование их образцов в исследовании. Образцы крови (5.0 мл) собирали после подписания информированного согласия всех участников исследования.

В группу сравнения вошли 157 человек из различных регионов Казахстана, проживающих в Астане в период 2010-2011 гг. Все субъекты этой группы были отобраны случайным образом, не были связаны родственными узами, без клинических симптомов заболеваний (Kuranov A. et al. 2014). Возраст участников группы на момент исследования составил 20 - 58 лет (средний возраст 31,1), из них 69 составляли мужчины (43,9%) и 88 женщины (56,1%). Также в данной работе были использованы литературные данные о полиморфизме HLA-генов в 74 популяциях из различных географических регионов.

В исследование было включено 76 случайно выбранных неиммуносупрессированных пациентов с диагнозом легочный туберкулез (ЛТБ), из них 75,5% с диагнозом инфильтративный туберкулез, 25,5% - фиброзно-кавернозный туберкулез. В исследовании участвовали неродственные пациенты казахской национальности, жители различных регионов Казахстана, госпитализированные в Национальный центр проблем туберкулеза Министерства здравоохранения Республики Казахстан в г. Алматы (НЦПТ МЗ РК). Возраст пациентов на момент исследования составил 21 - 63 года (средний возраст 32,7). 49 пациентов (64,5%) были мужчины и 27 – женщины (35,5%).

В группу пациентов с диагнозом ревматоидный артрит (РА) в течение 2010-2011 гг. был отобран 131 пациент из всех больниц города Астана. В группу вошли пациенты, которые соответствуют критериями Американского колледжа

ревматологии (Arnett C. et al. 1988). Группа представлена взрослыми пациентами в возрасте 16 лет и старше (средний возраст 49,4), 22 мужчин (16,8%), 109 женщин (83,3%). Клиническое описание группы пациентов с РА представлено в таблице 1.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с ревматоидным артритом.

	Женщины	Мужчины	Всего
Количество (%)	109 (83,2)	22 (16,8)	131 (100,0)
Возраст (Ср. значение ± лет)	49,0 (12,7)	51,2 (10,7)	49,4 (12,4)
Продолжительность заболевания (Ср. значение ± лет)	9,06 (8,65)	7,22 (6,9)	8,78 (8,40)
Признаки и симптомы (n, %)			
Утренняя скованность	106 (94,6)	20 (89,96)	126 (93,3)
Артрит трех и более суставов	110 (98,2)	23 (100,0)	133 (98,5)
Артрит суставов кисти	104 (98,2)	22 (95,7)	126 (93,3)
Симметричный артрит	105 (93,6)	20 (89,9)	125 (92,6)
Ревматоидные узелки	62 (55,4)	10 (43,5)	72 (53,3)
Ревматоидный фактор (положительный)	70 (62,5)	13 (56,5)	83 (61,5)
Рентгенологические изменения	89 (79,5)	16 (69,6)	105 (77,8)
Положительный семейный анамнез	28 (25,0)	2 (8,70)	30 (22,2)

HLA-генотипирование

Идентификация аллельного полиморфизма генов HLA II класса (DRB1, DQB1 и DQA1) проводилась с помощью методов полимеразной цепной реакции с применением метода сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб (PCR-SSOP) и метода прямого секвенирования (SBT) (Kuranov A. et al. 2014).

ПЦР и секвенирование выполняли для 2 экзона генов HLA-DRB1, -DQA1 и -DQB1, в соответствии с литературными источниками (Hoppe B. et al 2007, Kotsch K. et al., 1999, Sayer D. et al., 2001, Dunn P. et al., 2004, Voorter C. et al., 2006, Rajalingam R. et al. 2004, Dunn P. et al., 2005). Секвенирование проводили на 96 капиллярном генетическом анализаторе 3730xl Genetic Analyzer (Applied Biosystem, Foster City, CA) с помощью BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystem). Аллели HLA были проанализированы с использованием номенклатуры HLA, релиз 3.7.0 (IMGT / база данных HLA). Идентификация аллелей генов HLA II класса среди пациентов с ревматоидным артритом проводилась согласно протоколу набора LUMINEX LABType® SSO typing kit (One Lambda, США). Для анализа данных использовалось программное обеспечение. HLA Fusion™ Software Version 2.0 (One Lambda, США).

Статистический анализ

Частоты аллелей HLA-DRB1, -DQB1 и -DQA1 локусов были оценены методом прямого подсчета. Для сравнения популяции казахов с некоторыми мировыми популяциями были использованы частоты аллелей, частоты гаплотипов, метод объединения ближайших соседей, построение дендрограмм и многомерное шкалирование. Аллельное распределение трех локусов II классов HLA среди пациентов и клинически здоровых людей проводился с использованием Хи-квадрат, отношения шансов (OR) и доверительного интервала (CI), которые были рассчитаны с применением Info™ Version 7.0.8.3 (Clifton Rd. США). Поправка Бонферрони производилась для коррекции значения уровня достоверности (P value). Полученные генетические расстояния были использованы в качестве матрицы многомерного шкалирования (MDS) для двух измерений. Для оценки генетических расстояний вычисляли матрицу Эвклида (Kruskal J., 1964, Johansson A. et al., 2008), используя программу PAST v.2.17. Трех-локусные гаплотипы были образованы программой Arlequin (v.3.11), с помощью данной программы методом максимального правдоподобия были получены частоты гаплотипов. Тот же пакет программ был использован для вычисления соответствия соотношению Харди-Вайнберга. Филогенетические дендрограммы были созданы с применением программы PHYLIP, на основе частот аллелей с использованием метода объединения соседей (NJ) на основании генетических расстояний, вычисленных по Нею (<http://evolution.gs.washington.edu/phylip.html>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

HLA полиморфизм генов HLA-DRB1, -DQA1 и -DQB1.

В таблице 2 приведены данные о количестве HLA-DRB1, -DQB1, и DQA1 аллелей в исследуемой популяции. В группе сравнения, включающей 157 казахов из Астаны, были определены 37 аллелей локуса HLA-DRB1, 19 аллелей локуса HLA-DQB1 и 17 аллелей локуса HLA-DQA1. Наблюдаемая гетерозиготность не отличалась от ожидаемой, что свидетельствовало о соответствии соотношению Харди-Вайнберга и, следовательно, адекватном выборе субъектов для проведения генетических исследований.

Распределение частот аллелей HLA-DRB1, -DQA1 и -DQB1 локусов у казахского населения из Астаны, приведены в таблице 2. Частоты аллелей DRB1*07:01 и DRB1*03:01 были наиболее высокими и наблюдались, соответственно, в 13,1% и 10,0%. Аллель DRB1*13:01 был обнаружен у казахов с частотой 8,6%. Самыми частотными аллелями среди HLA-DQB1 у казахов оказались три: DQB1*02:01 - 13,6%, DQB1*03:01 - 17,6%, DQB1*03:04/22 - 11,7%. Наиболее частым среди HLA-DQA1 был аллель DQA1*03:01 (13,1%), затем

DQA1*01:02 (10,2%), DQA1*01:03 (9,6%), DQA1*02:01 (9,6 %) и DQA1*05:01 (9,6%).

Таблица 2 Частоты аллелей генов HLA-DRB1, DQA1 и DQB1 в казахской популяции.

Аллели HLA-DRB1	Частота аллелей, %	Аллели HLA-DQA1	Частота аллелей, %	Аллели HLA-DQB1	Частота аллелей, %
*01:01	4,2	*01:01	3,5	*02:01	13,6
*01:02	0,3	*01:02	10,2	*02:02	6,3
*03:01	10,0	*01:03	9,6	*02:03	1,3
*03:02	0,3	*01:04	9,0	*02:04	2,6
*03:07	0,6	*02:01	9,6	*03:01	17,6
*03:12	0,3	*03:01	13,1	*03:02	7,5
*03:16	1,9	*03:02	8,3	*03:03	2,6
*03:29-57	0,6	*03:03	5,1	*03:04-22	11,7
*04:01	3,8	*04:01	2,6	*04:01	0,6
*04:02	0,6	*04:02-04	0,3	*04:02	2,6
*04:03	0,9	*05:01	9,6	*05:01	7,9
*04:04-32	2,8	*05:02	0,6	*05:02	4,8
*07:01	13,1	*05:03	1,0	*05:03	5,1
*08:01	0,9	*05:05	9,0	*05:04	1,0
*08:02	0,6	*05:06-10	5,7	*05:05	0,3
*08:03	1,6	*06:01	2,6	*06:01	2,6
*08:04-24	0,6	*06:02	0,3	*06:02	5,1
*09:01	4,5			*06:03	5,1
*09:02	0,3			*06:04-39	1,6
*10:01	1,2				
*11:01	2,2				
*11:02	0,6				
*11:03	2,8				
*11:04	3,8				
*11:06-62	2,5				
*12:01	1,9				
*12:02	0,6				
*13:01	8,6				
*13:02	2,9				
*13:03-103	5,7				
*14:01	4,9				
*14:03	1,9				
*14:04	1,9				
*14:05-72	4,2				
*15:01	5,1				
*15:02	1,2				
*16:01	0,6				

В ходе выполнения работы были установлены новые аллели, обозначения которым были присвоены номенклатурным Комитетом Всемирной организации здравоохранения (Marsh SGE et al., 2010). Новые аллели получили следующие обозначения: DRB1*03:56, DRB1*03:57, DRB1*13:102, DRB1*13:02:04, DRB1*13:103, DRB1*11:04:06 и DRB1*14:12:02 (Kuranov A. et al, 2011).

Наиболее распространенными среди казахского населения оказались пять DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипов: DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*02:01/02:02 (8,0%), DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 (3,4%), DRB1*13:01-DQA1*01:03-DQB1*06:03 (2,9%), DRB1*14:01-DQA1*01:04-DQB1*05:02 (2,9%), и DRB1*13:01-DQA1*03:01-DQB1*03:01 (1,6%).

Определение генетических расстояний между казахской популяцией и другими этническими группами

Дендрограмма, построенная с помощью метода ближайших соседей была создана на основе частот аллелей гена HLA-DRB1 в различных популяциях, включая казахскую (Рисунок 1). Результаты анализа показали четкую дивергенцию между мировыми популяциями, включенными в анализ. Дендрограмма генетических расстояний (Рисунок 2) показывает, что население Казахстана кластеризуется вместе с азиатскими и сибирскими популяциями отдельно от всех европейских, скандинавских и средиземноморских народов. Таким образом, по частотам гена HLA-DRB1 казахи, оказались ближе всего к населению Азии и Сибири.

Анализ генетического родства 74 этнических групп на основе аллельных частот HLA-DRB1 локуса, показаны на Рисунке 2. Результаты показывают, что на основе генов системы HLA все анализируемые этнические группы можно разделить на пять кластеров: азиатско-сибирский, американский, скандинавский, европейский и средиземноморский. Казахи вошли в кластер, в который также входят казахи Китая, уйгуры, монголы, тоджа, тувинцы и другие популяции Сибири и Азии.

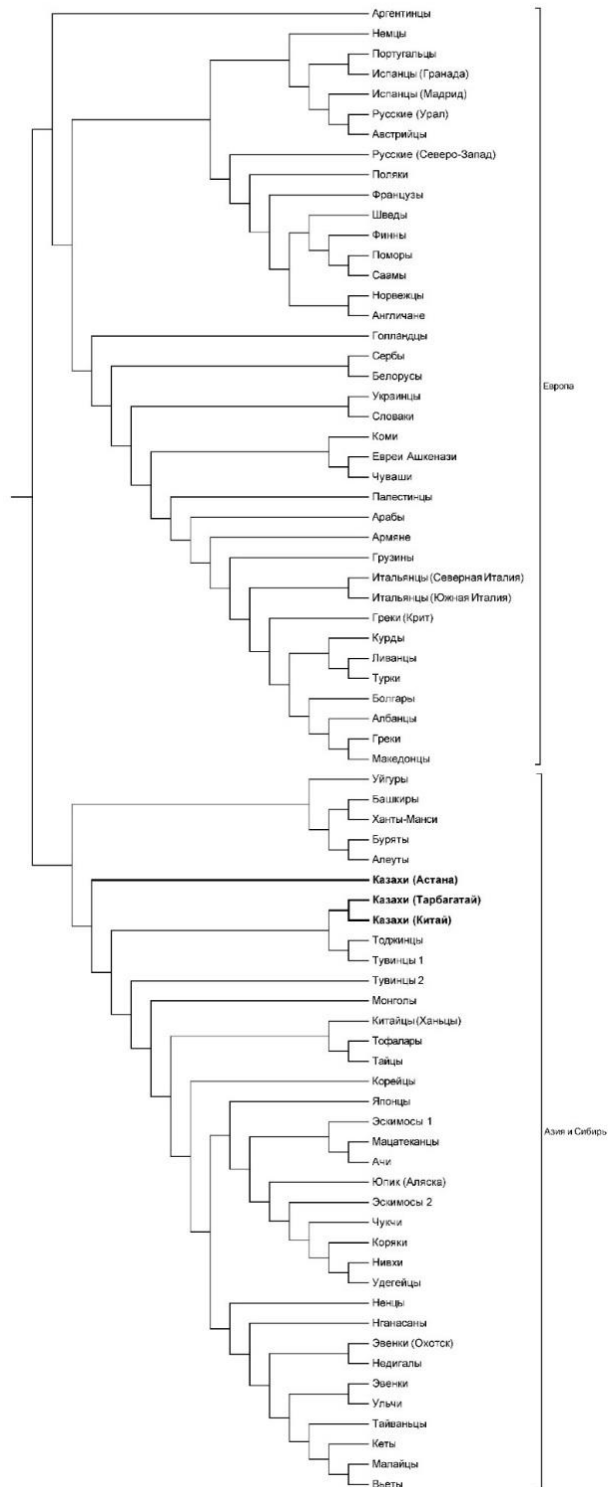


Рисунок 1. Дендрограмма генетических расстояний, построенная на основе частот гена HLA-DRB1, показывающая генетические расстояния между казахской и некоторыми мировыми популяциями.

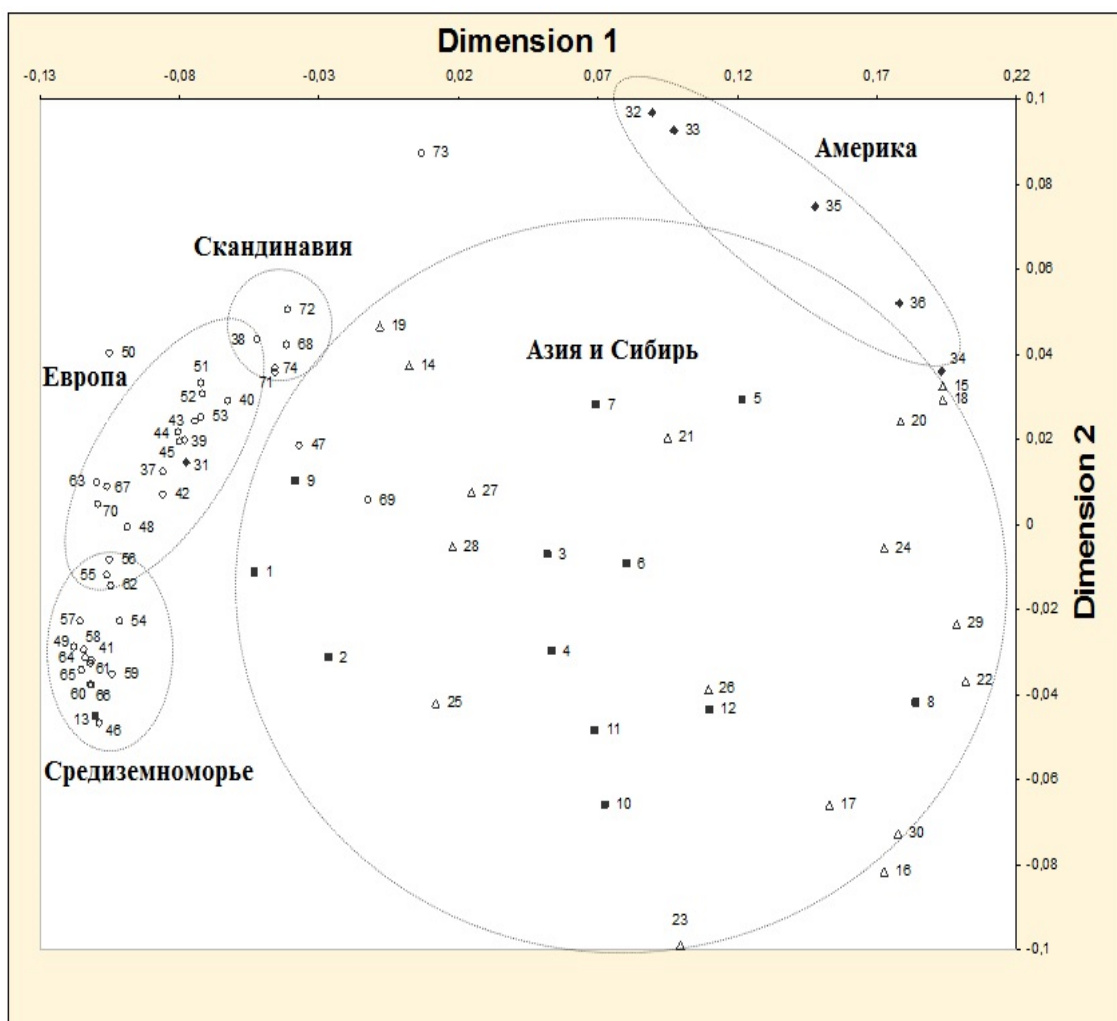


Рисунок 2. Многомерное шкалирование (MDS) 74 популяций на основе частот гена HLA-DRB1.

Примечание: ■-Азия (1-13): 1) казахи (Астана), 2) казахи (Тарбагатай), 3) монголы, 4) китайцы (ханьцы), 5) японцы, 6) казахи (Китай), 7) корейцы, 8) тайваньцы, 9) уйгуры, 10) малайцы, 11) тайцы, 12) вьеты, 13) турки.

△-Сибирь (13-30): 14) алеуты, 15) чукчи, 16) эвенки, 17) кеты, 18) коряки, 19) буряты, 20) недигалы, 21) ненцы, 22) нивхи, 23) нганасаны, 24) эвенки (Охотск), 25) тоджинцы, 26) тофалары, 27) тувинцы-1, 28) тувинцы-2, 29) удегейцы, 30) ульчи.

◆-Америка (31-36): 31) аргентинцы, 32) мацатеканцы, 33) ачи, 34) эскимосы-1, 35) эскимосы-2, 36) юпик-алаяска.

○-Европа (37-56): 37) австрийцы, 38) англичане, 39) немцы, 40) французы, 41) итальянцы (Северная Италия), 42) голландцы, 43) португальцы, 44) испанцы (Мадрид), 45) испанцы (Гранада), 46) албанцы, 47) башкиры, 48) беларусы, 49) болгары, 50) чувашаи, 51) поляки, 52) русские (Северо-Запад), 53) русские (Урал), 54) сербы, 55) словаки, 56) украинцы.

○-Средиземноморье (57-67): 57) армяне, 58) греки (Крит), 59) грузины, 60) греки, 61) итальянцы (Южная Италия), 62) арабы, 63) евреи Ашкенази, 64) курды, 65) ливанцы, 66) македонцы, 67) палестинцы,

○-Скандинавия (68-74): 68) финны, 69) ханты-манси, 70) коми, 71) норвежцы, 72) поморы, 73) саамы, 74) шведы. Стресс значение = 0.10

Полиморфизм HLA-аллелей II класса и восприимчивость к легочному туберкулёзу в казахской популяции

Частоты аллелей и гаплотипов у пациентов с ЛТБ и у представителей группы сравнения приведены в таблицах 3, 4 и 5. HLA-DRB1*08:01 встречался с большей частотой у пациентов (14,47%), чем у добровольцев из группы сравнения (OR = 8.69, 95% CI = 2.35-32.2, P = 0.0005), HLA-DRB1*08:03 также встречался с большей частотой в группе пациентов (10,53%), чем у добровольцев (3,18%) (OR = 3.58, 95% CI = 1.13-11.3, P = 0.047) (Таблица 3).

Сравнение частот аллелей DQB1-локуса в двух исследованных группах представлены в таблице 4. У пациентов с ЛТБ аллель DQB1*02:01 был наиболее распространенным (28,95%). В группе сравнения вариант DQB1*03:01 был наиболее частым (29,94%, далее следует DQB1*02:01 (25,47%). Было установлено, в локусе DQB1 имеются значительные различия в частоте DQB1*06:01 (таблица 13). Частота аллеля DQB1*06:01 составила 14,47% среди больных туберкулёзом и 5,14% - в выборке здоровых людей (OR = 3.15; 95% CI = 1.21-8.20; P = 0.03).

В исследованных группах выявлены различия между частотами определенных аллелей локуса HLA-DQA1: 25 пациентов (32,89%) и 21 здоровый испытуемый (13,36%) имели аллель DQA1*03:02 (OR = 3,17; 95% CI = 1.63-6.16; P = 0.008), аллель DQA1*03:03 встречается в 25,02% случаев среди больных и в 8,92% среди здоровых индивидуумов (OR = 3.40; 95% CI = 1.60-7.25; P = 0.0019) (Таблица 5).

Обнаружены статистически достоверные различия в частоте гаплотипов: частота встречаемости DRB1*08:03-DQA1*01:03-DQB1*06:01 составила 6,58% среди пациентов и 1,27% в выборке здоровых людей (OR = 5.46, 95% CI = 1.03-28.8, P = 0.04).

Полиморфизм HLA-аллелей II класса и восприимчивость к ревматоидному артриту в казахской популяции

Распределение аллелей и гаплотипов в изучаемых группах для локусов DRB1, DQA1 и DQB1 представлены в таблицах 6, 7, 8 и 9. Достоверность ассоциаций была рассчитана для всех трех локусов.

Для DRB1-локуса было установлено, что частоты аллелей, относящихся к группам DRB1*04 и DRB1*13, значительно отличаются между двумя исследованными группами (таблица 2, 5). Аллель DRB1*04 более часто (45,0%) определяли среди пациентов, тогда как его частота в группе сравнения была довольно низкой (18,5%, P = 3E-06, OR = 3.62 (95%, CI = 2.13-6.15). Достоверность результата сохранилась после коррекции Бонферрони, что показывает достоверную ассоциацию указанных вариантов с РА. Частота DRB1*13 в группе пациентов была 13,7% и значительно более высокой в группе сравнения (29,9%). Значение уровня достоверности P < 0.001, OR = 0.37 (95%, CI = 0.20-0.68), соответственно пациенты с РА и представители группы сравнения значительно различались по DRB1*13.

Таблица 3. Частоты аллелей HLA-DRB1 у ЛТБ-пациентов и здоровых представителей казахской популяции.

DRB1	ЛТБ пациенты (n = 76), % (n)	Здоровые (n = 157), % (n)	χ^2 ^a	P ^b	Pc ^c	OR [95% CI] ^d
1	2	3	4	5	6	7
*01:01	5,26 (4)	7,64 (12)	0.16	NS	NS	7.17 [2.23-23.1]
*01:02	0,00 (0)	0,64 (1)	-	-	-	-
*03:01	14,47 (11)	18,47 (29)	0.35	NS	NS	8.19 [3.80-17.6]
*03:02	0,00 (0)	0,64 (1)	-	-	-	-
*03:07	0,00 (0)	1,27 (2)	-	-	-	-
*03:12	0,00 (0)	0,64 (1)	-	-	-	-
*03:16	1,32 (1)	3,18 (5)	0.16	NS	NS	0.41 [0.05-3.53]
*03:29-57	1,32 (1)	1,27 (2)	0.35	NS	NS	1.03 [0.09-11.6]
*04:01	13,16 (10)	7,64 (12)	1.23	NS	NS	1.83 [0.75-4.45]
*04:02	2,63 (2)	1,27 (2)	0.04	NS	NS	2.09 [0.29-15.2]
*04:03	2,63 (2)	2,55 (4)	0.03	NS	NS	1.03 [0.18-5.77]
*04:04-32	6,58 (5)	5,73 (9)	1.21	NS	NS	0.42 [0.12-1.51]
*07:01	14,47 (11)	24,20 (38)	1.78	NS	NS	0.57 [0.27-1.19]
*07:08	1,32 (1)	0,00 (0)	-	-	-	-
*08:01	14,47 (11)	1,91 (3)	12.2	0.0005	0.02	8.69 [2.35-32.2]
*08:02	1,32 (1)	1,27 (2)	0.35	NS	NS	1.03 [0.09-11.6]
*08:03	10,53 (8)	3,18 (5)	3.94	0.0471	NS	3.58 [1.13-11.3]
*08:04-24	0,00 (0)	1,91(3)				
*09:01	1,32 (1)	8,92 (14)	3.73	NS	NS	0.14 [0.02-1.06]
*09:02	2,63 (2)	0,64 (1)	0.42	NS	NS	4.22 [0.38-47.2]
*10:01	0,00 (0)	2,55 (4)	-	-	-	-
*11:01	7,89 (6)	4,46 (7)	0.59	NS	NS	1.84 [0.59-5.67]
*11:02	2,63 (2)	1,27 (2)	0.04	NS	NS	2.05 [0.28-14.9]
*11:03	1,32 (1)	5,73 (9)	1.48	NS	NS	0.22 [0.03-1.76]
*11:04	10,53 (8)	7,64 (12)	0.24	NS	NS	1.42 [0.55-3.64]
*11:06-62	9,21 (7)	5,14 (8)	0.84	NS	NS	1.89 [0.66-5.42]
*12:01	3,96 (3)	3,82 (6)	0.10	NS	NS	1.03 [0.25-4.25]
*12:02	5,32 (4)	2,55 (4)	0.48	NS	NS	2.12 [0.52-8.74]
*12:06	2,63 (2)	0,00 (0)	-	-	-	-
*13:01	13,16 (10)	15,29 (24)	0.01	NS	NS	1.04 [0.49-2.21]
*13:02	3,98 (3)	6,37 (10)	0.20	NS	NS	0.60 [0.16-2.26]
*13:03-103	7,89 (6)	10,83 (17)	0.22	NS	NS	0.71 [0.27-1.87]
*14:01	10,53 (8)	8,92 (14)	0.02	NS	NS	1.20 [0.48-3.00]
*14:03	0,00 (0)	3,82 (6)	-	-	-	-
*14:04	0,00 (0)	3,82 (6)	-	-	-	-
*14:05-72	3,98 (3)	7,01(11)	0.39	NS	NS	0.55 [0.15-2.02]
*15:01	9,21(7)	10,19 (16)	0.00	NS	NS	0.89 [0.35-2.27]
*15:02	2,63 (2)	2,55 (4)	0.00	NS	NS	1.03 [0.18-5.77]
*16:01	0,00 (0)	1,27 (2)	-	-	-	-

Примечание: ^aХи-квадрат; ^bзначение P; ^cПоправка Бонферрони для коррекции значения P; ^dОтношение шансов и соответствующие доверительные интервалы приведены на 95%; P<0,05 считается значимым; NS - различие статистически недостоверно (P>0.05).

Таблица 4. Частоты аллелей HLA-DQB1 у ЛТБ пациентов и здоровых представителей казахской популяции.

DQB1	ЛТБ пациенты (n = 76), % (n)	Здоровые (n = 157), % (n)	χ^2 ^a	P ^b	Pc ^c	OR [95% CI] ^d
1	2	3	4	5	6	7
*02:01	28,95 (22)	25,47 (40)	0.16	NS	NS	1.19 [0.65-2.20]
*02:02	10,53 (8)	12,74 (20)	0.07	NS	NS	0.81 [0.34-1.92]
*02:03	2,63 (2)	2,55 (4)	0.16	NS	NS	1.03 [0.18-5.77]
*02:04	1,32 (1)	5,14 (8)	1.08	NS	NS	0.25 [0.03-2.02]
*03:01	27,63 (21)	29,94 (47)	0.04	NS	NS	0.89 [0.48-2.64]
*03:02	13,16 (10)	14,01 (22)	0.03	NS	NS	0.93 [0.42-2.07]
*03:03	2,63 (2)	5,14 (8)	0.28	NS	NS	0.50 [0.10-2.43]
*03:04-22	13,16 (10)	19,10 (30)	0.89	NS	NS	0.64 [0.29-1.39]
*04:01	3,98 (3)	1,27 (2)	0.70	NS	NS	3.18 [0.52-19.4]
*04:02	3,98 (3)	4,46 (7)	0.03	NS	NS	0.88 [0.22-3.50]
*05:01	9,21 (7)	14,65 (23)	0.91	NS	NS	0.59 [0.24-1.45]
*05:02	5,26 (4)	9,55 (15)	0.32	NS	NS	0.62 [0.19-1.95]
*05:03	11,84 (9)	5,14 (8)	2.34	NS	NS	2.43 [0.90-6.56]
*05:04	0,00 (0)	1,91 (3)	-	-	-	-
*05:05	0,00 (0)	0,64 (1)	-	-	-	-
*06:01	14,47 (11)	5,14 (8)	4.83	0.03	NS	3.15 [1.21-8.20]
*06:02	13,16 (10)	9,55 (15)	0.37	NS	NS	1.43 [0.61-3.36]
*06:03	7,89 (6)	8,28 (13)	0.01	NS	NS	0.95 [0.35-2.60]
*06:04-39	6,58(5)	3,18 (5)	1.54	NS	NS	0.39 [0.11-1.39]

Примечание: ^aХи-квадрат; ^bзначение P; ^cПоправка Бонферрони для коррекции значения P; ^dОтношение шансов и соответствующие доверительные интервалы приведены на 95%; P<0.05 считается значимым; NS - различие статистически недостоверно (P>0.05).

Таблица 5. Частоты аллелей HLA-DQA1 у ЛТБ пациентов и здоровых представителей казахской популяции.

DQA1	ЛТБ пациенты (n = 76), % (n)	Здоровые (n = 157), % (n)	χ^2 ^a	P ^b	Pc ^c	OR [95% CI] ^d
1	2	3	4	5	6	7
*01:01	13,16 (10)	6,40 (10)	2.02	NS	NS	2.23 [0.88-5.61]
*01:02	14,47 (11)	16,56 (26)	0.01	NS	NS	0.89 [0.41-1.93]
*01:03	17,11 (13)	17,83 (28)	0.02	NS	NS	0.95 [0.46-1.96]
*01:04	14,47 (11)	17,83 (28)	0.21	NS	NS	0.78 [0.36-1.66]
*02:01	10,53 (8)	17,83 (28)	1.57	NS	NS	0.54 [0.23-1.25]
*03:01	21,10 (16)	21,66 (34)	0.06	NS	NS	1.16 [0.59-2.28]
*03:02	32,89 (25)	13,36 (21)	11.1	0.0008	0.0136	3.17 [1.63-6.16]
*03:03	25,02 (19)	8,92 (14)	9.61	0.0019	0.0323	3.40 [1.60-7.25]
*04:01	2,63 (2)	5,14 (8)	0.28	NS	NS	0.50 [0.10-2.43]
*04:02-04	2,63 (2)	0,64 (1)	0.42	NS	NS	4.22 [0.38-47.2]
*05:01	11,84 (9)	11,47 (18)	0.01	NS	NS	0.45 [0.44-2.43]

1	2	3	4	5	6	7
*05:02	0,00 (0)	1,27 (2)	-	-	-	-
*05:03	1,32 (1)	1,91 (3)	0.12	NS	NS	0.68 [0.07-6.69]
*05:05	17,11 (13)	19,11 (30)	0.04	NS	NS	0.87 [0.43-1.79]
*05:06-10	0,00 (0)	11,47 (18)	-	-	-	-
*06:01	5,26 (4)	4,46 (7)	0.07	NS	NS	1.19 [0.34-4.20]
*06:02	5,26 (4)	0,64 (1)	3.25	NS	NS	8.67 [0.95-78.9]

Примечание: ^aХи-квадрат; ^bзначение P; ^cПоправка Бонферрони для коррекции значения P; ^dОтношение шансов и соответствующие доверительные интервалы приведены на 95%; P<0.05 считается значимым, NS - различие статистически недостоверно (P>0.05).

Таблица 6. Частоты аллелей гена DRB1 в группах пациентов с РА и здоровых казахов.

DRB1*	Количество %, (n)		χ^2 ^a	P ^b	P ^c	OR [95% CI] ^d
	Пациенты (n = 131)	Здоровые (n = 157)				
*01	10,7 (14)	8,3 (13)	0.49	NS	NS	1.33 [0.60-2.93]
*03	14,5 (19)	23,6 (37)	3.75	NS	NS	0.55 [0.30-1.01]
*04	45,0 (59)	18,5 (29)	23.7	3E-06	4E-05	3.62 [2.13-6.15]
*07	18,3 (24)	24,2 (38)	1.46	NS	NS	0.70 [0.40-1.25]
*08	6,9 (9)	7,6 (12)	0.06	NS	NS	0.89 [0.36-2.19]
*09	12,2 (16)	9,6 (15)	0.53	NS	NS	1.31 [0.62-2.78]
*10	6,1 (8)	2,5 (4)	2.27	NS	NS	2.49 [0.73-8.46]
*11	8,4 (11)	17,8 (28)	5.43	0.04	NS	0.42 [0.20-0.86]
*12	10,7 (14)	5,1 (8)	3.16	NS	NS	2.23 [0.90-5.49]
*13	13,7 (18)	29,9 (47)	10.7	0.001	0.037	0.37 [0.20-0.68]
*14	9,9 (13)	23,6 (37)	9.30	0.004	NS	0.36 [0.18-0.71]
*15	23,7 (31)	12,7 (20)	5.85	0.023	NS	2.12 [1.14-3.94]
*16	2,3 (3)	1,3 (2)	0.43	NS	NS	1.81 [0.30-11.04]

Примечание: ^aХи-квадрат; ^bзначение P; ^cПоправка Бонферрони для коррекции значения P; ^dОтношение шансов и соответствующие доверительные интервалы приведены на 95%; P<0.05 считается значимым; NS - различие статистически недостоверно (P>0.05).

Группа аллелей HLA-DQA1*03 также продемонстрировала ассоциативную связь с РА (OR оценивается в 1.87, P = 0.01)), однако после коррекции поправкой Бонферрони эта ассоциативная связь статистически не подтвердилась (таблица 7). У пациентов с РА группа аллелей DQB1*03 была наиболее распространенной (66,4%), DQB1*06 и DQB1*02 имели частоту 39,7% и 31,3% соответственно. В группе сравнения вариант DQB1*03 также был наиболее частым (63,7%), далее следуют DQB1*02 (45,2%) и DQB1*05 (31,2%). Было установлено, в локусе DQB1 имеются значительные различия в частоте DQB1*02 (таблица 8), которая была выше в группе сравнения по сравнению с пациентами РА (P = 0.02; OR = 0.55; 95%, CI = 0.34-0.9).

Таблица 7. Частоты аллелей гена DQA1 в группах пациентов с РА и здоровых казахов.

DQA1*	Количество %, (n)		χ^2 ^a	P ^b	P _c ^c	OR [95% CI] ^d
	Пациенты (n = 131)	Здоровые (n = 157)				
*01	58,8 (77)	51,6 (81)	1.49	NS	NS	1.34 [0.84-2.14]
*02	18,3 (24)	19,1 (30)	0.03	NS	NS	0.95 [0.52-1.72]
*03	55,0 (72)	39,5 (62)	6.87	0.01	NS	1.87 [1.17-2.99]
*04	0,8 (1)	5,7 (9)	5.26	NS	NS	0.13 [0.02-1.01]
*05	30,5 (40)	39,5 (62)	2.50	NS	NS	0.67 [0.41-1.10]
*06	4,6 (6)	5,7 (9)	0.19	NS	NS	0.78 [0.27-2.28]

^aХи-квадрат; ^bзначение P; ^cПоправка Бонферрони для коррекции значения P; ^dОтношение шансов и соответствующие доверительные интервалы приведены на 95%; P<0.05 считается значимым; NS - различие статистически недостоверно (P>0.05).

Таблица 8. Частоты специфичностей гена DQB1 в группах пациентов с РА и здоровых казахов.

DQB1*	Количество %, (n)		χ^2 ^a	P ^b	P _c ^c	OR [95% CI] ^d
	Пациенты (n = 131)	Здоровые (n = 157)				
*02	31,3 (41)	71 (45.2)	5.82	0.02	NS	0.55 [0.34-0.90]
*03	66,4 (87)	63,7 (100)	0.23	NS	NS	1.13 [0.69-1.83]
*04	6,9 (9)	6,4 (10)	0.03	NS	NS	1.08 [0.43-2.75]
*05	27,5 (36)	31,2 (49)	0.48	NS	NS	0.84 [0.50-1.39]
*06	39,7 (52)	29,3 (46)	3.44	NS	NS	1.59 [0.98-1.87]

Примечание: ^aХи-квадрат; ^bзначение P; ^cПоправка Бонферрони для коррекции значения P; ^dОтношение шансов и соответствующие доверительные интервалы приведены на 95%; P<0.05 считается значимым; NS - различие статистически недостоверно (P>0.05).

Таблица 9. Распределение аллелей HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*13 среди пациентов и здоровых индивидуумов.

DRB1*	Количество %, (n)		χ^2 ^a	P ^b	P _c ^c	OR [95% CI] ^d
	Пациенты (n = 131)	Здоровые (n = 157)				
*04:01	30,5 (40)	7,6 (12)	23.76	2E-06	1E-04	5.31 [2.65-10.65]
*04:02	0,0 (0)	1,3 (2)	0.00	-	-	-
*04:03	2,3 (3)	2,5 (4)	0.06	NS	NS	0.90 [0.19-4.07]
*04:04-75	15,3 (20)	5,7 (9)	6.15	0.01-	NS	2.51 [1.30-6.75]
*13:01	3,8 (5)	15,3 (24)	9.14	0.002	NS	0.21 [0.08-0.59]
*13:02	9,2 (12)	6,4 (10)	0.44	NS	NS	1.48 [0.62-3.55]
*13:03-102	0,8 (1)	10,8 (17)	10.68	0.001	NS	0.06 [0.01-0.48]

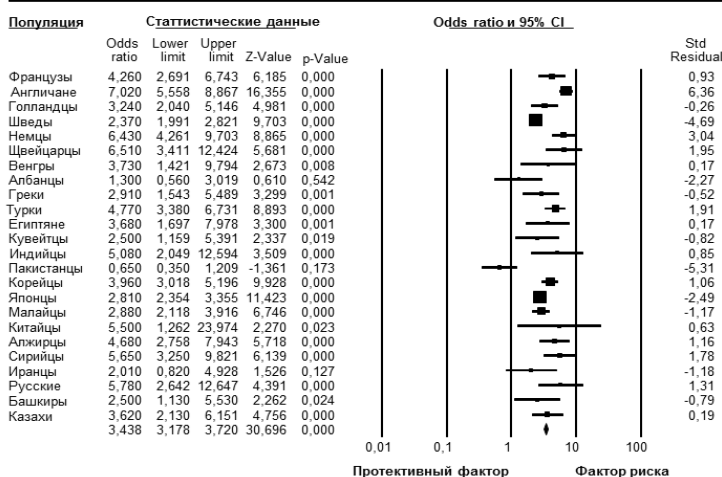
Примечание: ^aХи-квадрат; ^bзначение P; ^cПоправка Бонферрони для коррекции значения P; ^dОтношение шансов и соответствующие доверительные интервалы приведены на 95%; P<0.05 считается значимым; NS - различие статистически недостоверно (P>0.05).

В таблице 9 приведены частоты HLA-DRB1*04 аллелей в контроле и группе пациентов. HLA-DRB1*04:01 является самым частым, который обнаруживали у пациентов с РА, по сравнению с группой сравнения (30,5% против 7,6%, $P_c = 1E-04$). HLA-DRB1*04:02 аллель не был представлен в группе пациентов, а в группе сравнения его частота была очень низкой. Частота аллеля DRB1*04:03 была примерно одинаковой (2,3% у пациентов и 2,5% среди здоровых). Частоты аллелей DRB1*04:04-75 встречались чаще у пациентов с РА, чем у здоровых (15,3% против 5,7%, $P = 0.01$). В группе здоровых участников, было обнаружено увеличение частоты аллеля HLA-DRB1*13:01 (15,3%), по сравнению с пациентами (3,8%) ($P = 0.002$). Хотя частота DRB1*13:03 была выше в группе сравнения (10,8% против 0,8% в группе пациентов), после коррекции Бонферрони значение $P=0.001$ не было статистически значимым (Таблица 9).

В дополнение к частотам аллелей, были проанализированы также трех-локусные DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипы. Так, гаплотип DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03 был наиболее распространенным (35,8% у пациентов против 12,1% у здоровых, $P=2E-06$). В группе сравнения наиболее распространенным (15,9%) был гаплотип DRB1*13-DQB1*01-DQB1*06. У пациентов этот гаплотип определили в 13,0% случаев. Также наблюдается тенденция протективного эффекта у гаплотипа DRB1*13-DQB1*05-DQB1*03, второго наиболее частого гаплотипа в группе контроля (9,6%) против 0,8% в группе пациентов.

В мета-анализ вошло 7094 пациентов с РА и 6710 здоровых участников из 24 популяций, которых мы исследовали на ассоциацию HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*13 с РА. Наши результаты показывают, что носители HLA-DRB1*04 имеют повышенный риск РА с $OR=3.43$ (Рисунок 3). Наш мета-анализ подтверждает предшествующие данные об ассоциации HLA-DRB1*04 с РА. На примере нашего анализа видно, что прочность HLA и РА ассоциации могут различаться в зависимости от этнической группы. Риск развития РА, связанный с HLA-DRB1*04, выше среди представителей европейских популяций, по сравнению с азиатскими, более того, не во всех популяциях Азии он связан с HLA-DRB1*04.

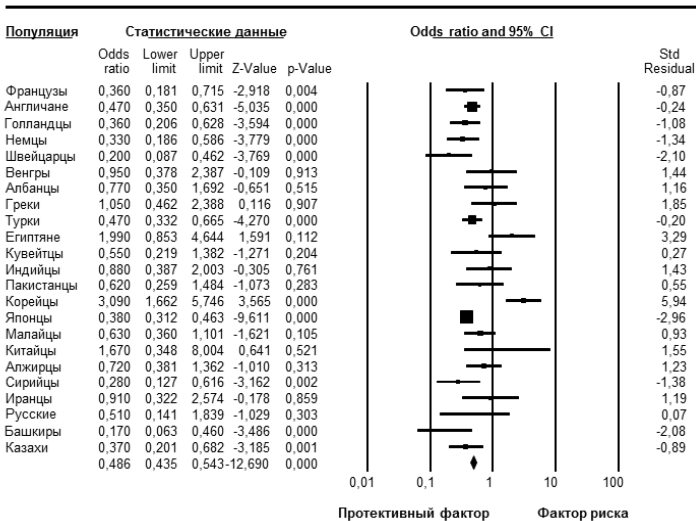
HLA-DRB1*04



Мета-Анализ

Рисунок 3. Мета-анализ аллеля HLA-DRB1*04 в различных популяциях.

HLA-DRB1*13



Мета-Анализ

Рисунок 4. Мета-анализ аллеля HLA-DRB1*13 в различных популяциях.

Таким образом, различные этнические группы могут иметь различные HLA-ассоциации с РА., например, у пакистанцев РА связан с HLA-DRB1*10 (Muazzam A. et al., 2013). Казахская популяция показывает ассоциацию, аналогичную большинству европейских популяций с OR=3.62. Мета-анализ подтверждает, что HLA-DRB1*13, возможно, обладает протекторным эффектом не только в казахской популяции, но и в некоторых популяциях Европы и Азии, при

OR=0.486 (95% CI 0.43-0.54) (Рисунок 4). Необходимы дальнейшие исследования для раскрытия механизмов участия HLA-DRB1*13 в развитии устойчивости к РА.

В заключение, полученные результаты демонстрируют сильную ассоциативную связь между HLA-DRB1*04 и РА. Выраженность ассоциации зависит от этнической принадлежности. Аллели HLA-DRB1*04 являются фактором риска развития РА, в то время как HLA-DRB1*13, возможно, обладает защитным эффектом.

ВЫВОДЫ

1. Идентифицированы и внесены в международный реестр 7 новых аллелей гена HLA-DRB1, которым Номенклатурный Комитет Всемирной организации здравоохранения присвоил следующие обозначения: DRB1*03:56, DRB1*03:57, DRB1*13:102, DRB1*13:02:04, DRB1*13:103, DRB1*11:04:06 и DRB1*14:12:02

2. Установлены 7 новых наиболее частых HLA-DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипов, которые не зарегистрированы в международной базе данных: DRB1*13:01-DQA1*03:01-DQB1*03:01, DRB1*07:01-DQA1*03:01-DQB1*02:02, DRB1*07:01-DQA1*03:02-DQB1*02:02, DRB1*03:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02, DRB1*09:01-DQA1*03:03-DQB1*02:02, DRB1*04:01-DQA1*03:02-DQB1*03:01, DRB1*13:01-DQA1*01:03-DQB1*05:01 и, таким образом, могут являться специфичными для казахской популяции

3. На основании анализа аллельного полиморфизма гена HLA-DRB1 установлены генетические расстояния между казахской популяцией и 74 другими мировыми популяциями. Наиболее близкими к казахским популяциям являются популяции Азии и Сибири, установлен также вклад генов европейского происхождения в генофонд казахского этноса.

4. Установлены ассоциации аллелей HLA-DRB1*08:01, -DRB1*08:03 и -DQA1*03:02 и гаплотипа DRB1*08:03-DQA1*01:03-DQB1*06:01 с восприимчивостью к легочному туберкулёзу у представителей казахской популяции;

5. Установлены ассоциации аллеля HLA-DRB1*04:01 и гаплотипа DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03 с предрасположенностью к ревматоидному артриту, а аллеля HLA-DRB1*13:01 – с устойчивостью к данному заболеванию у представителей казахской популяции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Куранов, А.Б. «Изучение HLA-разнообразия Казахстана» / Куранов А.Б., Раманкулов Е.М., Момыналиев К.Т., // 15 Международный курс Александра Холландера «Взаимодействия генома и окружающей среды. Генетическая токсикология», 23-25 сентября 2009 года. г. Астана. - С.52-53.

2. Куранов, А.Б. Типирование гена DQA1 в качестве биомаркера предрасположенности к сахарному диабету первого типа / Куранов А.Б.,

Раманкулов Е.М., Момыналиев К.Т. // Терапевтический вестник, г. Алматы, 2009. - №3 (23). - С.283.

3. Куранов, А.Б. Гены HLA II класса как генетические маркеры предрасположенности развития рассеянного склероза. / Куранов А.Б., Исакова А.Н., Раманкулов Е.М., Момыналиев К.Т. // Сборник тезисов I Республиканская конференция с международным участием «Современная лабораторная - стремление к унификации и доказательности. – Астана. – 2009. - С.127-128.

4. Раманкулов, Е.М. Использование генетических методов в «красной» биотехнологии Казахстана / Раманкулов Е.М., Жолдыбаева Е.В., Акильжанова А.Р., Шевцов А.Б., Кожамкулов У.А., Рахимова С.Е., Куранов А.Б. // Казахский Национальный Университет Аль-Фараби, Хабаршы Вестник, Серия Биологическая, №2(48), Часть 2, - Алматы. - 2009. - С.197-198.

5. Куранов, А.Б. Определение HLA-гаплотипов по локусам DQA1 и DQB1 в казахской популяции. / Куранов А.Б., Исакова А.Н., Раманкулов Е.М., Момыналиев К.Т. // Материалы I Республиканского съезда медицинских генетиков Казахстана, - Алматы, 2009, - С.91-93.

6. Акильжанова, А.Р. Создание «Генетических паспортов» для отдельных групп населения Казахстана на основе ДНК-секвенирования / Акильжанова А.Р., Жолдыбаева Е.В., Кожамкулов У.А., Каиров У.Е., Шевцов А.Б., Кожамметова С.С., Рахимова С.Е., Кулмамбетова Г.Н., Куранов А.Б., Адамбеков Ш.К., Тарлыков П.В., Момыналиев К.Т., Раманкулов Е.М. // VI Международная научно-практическая конференция «Экология. Радиационная. Здоровье», - Семей, 2010. - С.56.

7. Жолдыбаева, Е.В. Оценка риска развития заболевания по полиморфизмов генов-кандидатов / Жолдыбаева Е.В., Тарлыков П.В., Акильжанова А.Р., Кожамметова С.С., Куранов А.Б., Кулмамбетова Г.Н., Момыналиев К.Т., Раманкулов Э.М. // VI Международный научно-практическая конференция «Экология. Радиационная. Здоровье», - Семей, 2010, - С.114.

8. Куранов, А.Б. Определение гена DRB1 в качестве генетического маркера предрасположенности к ревматоидному артриту. / Куранов А.Б., Исакова А.Н., Раманкулов Е.М., Момыналиев К.Т. // Материалы международной конференции студентов и молодых ученых «Мир Науки». - Алматы. - 2010. - С.42.

9. Исакова, А.Н. Комплекс HLA и аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани / Исакова А.Н., Куранов А.Б., Раманкулов Е.М., Момыналиев К.Т. // Международная конференция «Современное состояние генетики», Алматы. – 2010. - С. 128-129.

10. Куранов, А.Б. Применение методов клонирования при определении HLA-профиля / Куранов А.Б., Мухамедьяров Д.А., Раманкулов Е.М., Момыналиев К.Т. // Международная конференция «Современное состояние генетики», Алматы. - 2010. - С. 133-135.

11. Исакова, А.Н. Частота встречаемости HLA – DQA1 у пациентов страдающих туберкулезом / Исакова А.Н., Куранов А.Б., Кожамкулов У.А., Исмаилов Ш.Ш., Аленова А.Х., Момыналиев К.Т., Раманкулов Е.М. // I международная научно-практическая конференция «Постгеномные методы

анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине», - Москва. – 2010. - С. 190.

12. Kuranov, A.B Identification of new HLA-DRB1 alleles in Kazakh individuals./ Kuranov A.B, Mukhamedyarov D.A, Momynaliev K.T. // **Tissue Antigens**. - 2011. - Vol. 77(3). - P. 263-264.

13. Куранов, А.Б. Распределение частот аллелей гена HLA-DQB1 у больных туберкулезом легких в казахского населения, / Куранов А.Б., Исакова А.Н., Кожамкулов У.А. // Международная научная конференция студентов и молодых ученых «Ломоносов-2011». – Москва. - 2011. - С. 92-93.

14. Куранов, А.Б. Прогностическая значимость гена HLA-B в диагностике синдрома Бехчета. / Куранов А.Б., Абишева С.Т., Зарипова Т.Д., Жусупова А.А., Табенова А.А., Момыналиев К.Т. // I Международный форум II Конгресс ревматологов Центральной Азии и Казахстана: сборник тезисов. – Астана. - 2011. – С. 157.

15. Kuranov, A.B, Mukhamedyarov D.A, Momynaliev K.T. Characterization of new HLA-A and -B alleles from Kazakhstan, / Kuranov, A.B, Mukhamedyarov D.A, Momynaliev K.T. // **Tissue Antigens**. - 2011 - Vol. 78(3) - P. 217-218.

16. Kuranov, A.B. HLA-class II alleles in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis in Kazakhstan. / Kuranov AB, Kozhamkulov UA, Vavilov MN, Belova ES, Bismilda VL, Alenova AN, Ismailov SS, Momynaliev KT. // **Tissue Antigens** – 2014. – Vol. 83(2). - P. 106-112.

17. Kuranov, A.B. Association of HLA-DRB1 Alleles with Rheumatoid Arthritis in Kazakh Population. / Alexandr B. Kuranov, Michail N. Vavilov, Saule T. Abisheva, Claudia A. Müller, Kuvat T. Momynaliev // EFI Conference, Stockholm, 25th – 28th June 2014, Tissue Antigens. - 2014. - Vol. 84. – P. 299.

18. Kuranov, A.B. HLA-DRB1 Class II Genes in Naimans from East Kazakhstan. / Alexandr B. Kuranov, Mikhail N. Vavilov, Ainur R. Akilzhanova, Zhannur M. Nurkina, Pavel V. Tarlykov, Elena V. Zholdybayeva, Claudia A. Müller, Kuvat T. Momynaliev // EFI Conference, Stockholm, 25th – 28th June 2014, Tissue Antigens. - 2014. - Vol. 84. - P. 258.

19. Kuranov, A.B. Identification of a new HLA-B*57 allele, HLA-B*57:71, by next-generation sequencing. / Kuranov AB, Steiert I, Goodridge D, Müller CA. // **Tissue Antigens**. 2014. - Vol. 84(6). - P. 587-588.

20. Kuranov, A.B. Polymorphisms of HLA-DRB1, -DQA1 and -DQB1 in Inhabitants of Astana, the Capital City of Kazakhstan. / Kuranov AB, Vavilov MN, Abildinova GZh, Akilzhanova AR, Iskakova AN, Zholdybayeva EV, Boldyreva MN, Müller CA, Momynaliev KT. // **PLoS One**. - 2014. - Vol. 9(12). - e115265.

21. Куранов, А.Б. Популяционный аспект иммуногенетического профиля казахов. / Куранов А.Б., Вавилов М.Н., Акильжанова А.Р., Жолдыбаева Е.В., Мюллер К.А., Болдырева М.Н., Момыналиев К.Т. // Медицинская иммунология, том 17, специальный выпуск - Санкт-Петербург. - 2015. - С.58.

22. Куранов, А.Б. HLA-исследования типа «пациент — контроль» казахского этноса. / Куранов А.Б., Вавилов М.Н., Акильжанова А.Р., Жолдыбаева Е.В.,

Мюллер К.А., Болдырева М.Н., Момыналиев К.Т. // Медицинская иммунология, том 17, специальный выпуск, - Санкт-Петербург. - 2015. - С.59.

23. Куранов, А.Б. Гены HLA II класса в казахской популяции. / Куранов А.Б., Вавилов М.Н., Абильдинова Г.Ж., Акильжанова А.Р., Исакова А.Н., Жолдыбаева Е.В., Болдырева М.Н., Янкевич Т.Э., Алексеев Л.П., Мюллер К.А., Момыналиев К.Т. // **Иммунология**. – 2015. – том 36 (3). – С.132-139.

Благодарности

Автор выражает благодарность генеральному директору НЦБ РК профессору Раманкулову Е.М., и коллегам Национальной лаборатории коллективного пользования НЦБ РК за ценные комментарии и полезные замечания, полученные во время обсуждений различных материалов исследования. Среди них: Жолдыбаева Е.В., Акильжанова А.Р., Исакова А.Н., Кожамкулов У.А., Шевцов А.Б., Кулмамбетова Г.Н. Большое влияние на направление исследований в разное время оказали совместная работа и творческие контакты с проф. Мюллер К. (Müller С.А), проф. д.м.н. Абильдиновой Г.Ж., проф. д.м.н Абишевой С.Т.