



УДК 612.118

Оцінка ризику розвитку В-клітинних неходжкінських лімфом залежно від експресії групових еритроцитарних антигенів

У.В. Тимошенко¹, С.О. Сівкович¹, К.Г. Гаркава², Р.П. Павлюк¹, Г.А. Мироненко¹

¹Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ, Україна

²Інститут екологічної безпеки МОН України Національного авіаційного університету, Київ, Україна

Здійснено аналіз частоти розподілу груп крові систем АВ0, Rhesus, Kell у пацієнтів із В-клітинними неходжкінськими лімфомами. Виявлено збільшення частки D– осіб (31,0%) серед хворих порівняно зі здоровими особами (16,5%). Знайдено асоціативний зв'язок між відсутністю експресії на еритроцитах антигену D і ризиком розвитку В-клітинних неходжкінських лімфом. Шанси розвитку даного захворювання у D– осіб удвічі вищі, ніж у D+. Не виявлено достовірних асоціативних зв'язків між частотою мінорних антигенів системи Rhesus (C, c, E, e, CW), антигену K системи Kell, антигенів A та B системи АВ0 і розвитком В-клітинних неходжкінських лімфом. Аналіз статистичних даних виявив збільшену приблизно удвічі захворюваність на неходжкінські лімфоми у країнах Західної Європи порівняно з азійськими країнами, в яких частка резус-негативних осіб майже нульова. Знайдено паралелі з результатами нашого дослідження, згідно з якими шанси захворіти на В-НХЛ у D– осіб удвічі вищі, ніж у D+. В Україні, а також у Білорусі та Росії захворюваність на неходжкінські лімфоми перебуває майже на рівні азійських країн за відносно великої частки D– осіб (15–16%). Це можна пояснити впливом інших генетичних факторів або низьким рівнем діагностики. Отже, D антиген може мати певну протективну роль щодо захворюваності на неходжкінські лімфоми.

Ключові слова: антиген D; групи крові; гемобластози; асоціативний зв'язок; фактор ризику

Association of group erythrocyte antigens and B-cell non-Hodgkin lymphoma

U.V. Tymoshenko¹, S.O. Sivkovich¹, K.G. Garkava², R.P. Pavlyuk¹, G.A. Myronenko¹

¹State Institution “Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

²Institute of Ecological Safety of National Aviation University, Kyiv, Ukraine

We analyzed the frequency distribution of blood groups AB0, Rhesus and Kell in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. An increase of D– patients (31.0%) among ill in comparison to healthy individuals (16.5%) was found. Based on published data, we exclude weakening or alteration of the D antigen for this pathology. We found an association of B-cell non-Hodgkin lymphoma and D– phenotype. It is established that the chances of developing the disease in D– individuals is 2 times higher than for D+ individuals. However, we did not find a significant association of frequency of minor antigens Rhesus (C, c, E, e, CW), K antigen Kell system, A and B antigens AB0 system and the development of B-cell non-Hodgkin lymphoma. We have analyzed the statistics of incidence of non-Hodgkin lymphoma in Western Europe and Asian countries. We noticed a roughly twofold increase in the incidence of non-Hodgkin lymphoma in Western Europe compared to Asian countries, where the proportion of D– individuals is almost zero. Parallel with the results of our study, it has been found that the chances of D– persons developing B-cell non-Hodgkin lymphoma are twice as high as for D+ individuals. In Ukraine, Belarus and Russia the incidence of non-Hodgkin lymphoma is almost at the level of Asian countries even though the percentage of D– individuals corresponds to Western European countries (15–16%). This can be explained by other genetic factors, or reduction in quality of care and diagnostics in post-Soviet countries compared to Western Europe. Thus, D antigen may have a protective role in the morbidity of non-Hodgkin lymphoma.

Keywords: antigen D; blood groups; hemoblastoses; association; risk factor

Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», вул. М. Берлінського, 12, Київ, 04060, Україна
State Institution “Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine”, M. Berlinsky Str., 12, Kyiv, 04060, Ukraine
Tel.: +38-066-450-02-79, +38-044-440-30-44. E-mail: immunogematolog@gmail.com

Інститут екологічної безпеки МОН України Національного авіаційного університету, пр. Космонавта Комарова, 1, Київ, 03058
Institute of Ecological Safety of National Aviation University, Cosmonaut Komarov Str., 1, Kyiv, 03058, Ukraine
Tel.: 38-044-406-78-87. E-mail: immunolog@ukr.net

Вступ

Генетично зумовлений високий поліморфізм антигенів еритроцитів забезпечує стійкість популяції та окремого індивіда в навколишньому середовищі. Окремі антигени можуть прямо або опосередковано брати участь в ініціації патологічного процесу. Накопичилося чимало доказів асоціативних зв'язків окремих антигенів еритроцитарних групових систем АВ0 та Rhesus з онкологічними захворюваннями. Встановлено підвищений ризик розвитку раку молочної залози, товстої кишки, підшлункової залози, стравоходу, сечового міхура, яєчників, легень, шкіри, щитовидної залози, печінки з груповими еритроцитарними антигенами. Також доведено вплив антигенів груп крові АВ0, Rhesus, Kell на ступінь диференціювання злоякісних клітин, а також чутливість пухлини до терапії, загальну виживаність (Yuzhalin and Kutikhin, 2012; Pelzer et al., 2013; Urun et al., 2013; Abobaker et al., 2014; Aly et al., 2014; Cao et al., 2014; Kumar et al., 2014; Mansour et al., 2014; Nakashidze et al., 2014; Urma and Fotra, 2016). Іноді дані про розподіл антигенів еритроцитів у хворих із різною патологією неоднозначні, але наявність тих або інших еритроцитарних специфічностей у людини може бути фактором ризику виникнення певного захворювання, у тому числі й онкогематологічного (Cihan, 2014; Mansour et al., 2014; Engel et al., 2015; Flegr, 2016).

Особливу увагу в наших дослідженнях приділено системі Rhesus – одній із найважливіших і складних систем груп крові, яка на рівні із системами АВ0 та Kell має незаперечне клінічне значення в трансфузійній медицині та акушерській практиці. Антигени Rhesus належать до давньої родини задіяних у транспорті аміаку мембранних білків, які відіграють важливу роль у забезпеченні структурної стійкості еритроцитарної мембрани. Нині система налічує близько 50 антигенів, найбільш імуногенним серед яких є D. Резус-належність людини визначається наявністю чи відсутністю на її еритроцитах антигену D, тобто резус-позитивний фенотип – D+, резус-негативний – D-. Установлено, що антигени системи Rhesus контролюються RH-локусом, який розташовується на хромосомі 1p34.3 – 1p36.1 і включає два високогомологічні гени RHD і RHCE (Flegel, 2007). RhCcEe поліпептиди ніколи не експресують антиген D, так само як RhD не експресує антигени CcEe. Отже, якщо в індивіда на гомологічних хромосомах відсутній ген RHD, то немає і поліпептиду D, і не експресується D антиген. Це доводить відсутність гіпотетичного d антигену та пояснює, чому анти-d антитіла ніколи не виявлялися. Крім D, система Rhesus включає алейні антигени C або c, E або e та їх варіанти, зокрема CW (Westhoff, 2007).

Сучасні дані про зв'язки захворюваності на гемобластози із носінням певних антигенів системи Rhesus суперечливі. Серед хворих на гемобластози може збільшуватися частота резус-негативних пацієнтів, зокрема, неодноразово підтверджений зв'язок захворюваності на лімфогранулематоз із D- фенотипом (Newton et al., 1976). Однак поруч із тим зустрічаються публікації про збільшення частоти захворюваності на лейкемію D+ осіб (Zand et al., 2012; Zand et al., 2010). В окремих випадках за лейкемії спостерігається пригнічення експресії антигену D,

що може проявлятися як псевдонегативний фенотип і створювати враження збільшення частоти D- осіб серед таких хворих (Shérif-Zahar et al., 1998; Donskov and Morokov, 2011).

Відмінності частоти антигенів системи Rhesus, а також рідкісних генних комплексів у хворих зі злоякісними пухлинами дозволяють припустити, що особи з певними гаплотипами менш схильні до накопичення мутацій, які спричинюють до пухлинний ріст.

Зважаючи на те, що носії певних антигенних молекул можуть потрапляти в групу високого ризику розвитку тієї чи іншої патології, а дані про розподіл антигенів еритроцитів неоднорідні, необхідно детальніше вивчити асоціативні зв'язки між груповими еритроцитарними антигенами та розвитком гематологічних захворювань, у тому числі онкогематологічних.

Мета нашого дослідження – охарактеризувати розподіл груп крові системи АВ0, антигенів систем Rhesus та Kell у хворих на В-клітинні неходжкінські лімфому (В-НХЛ) та виявити асоціативний зв'язок групових антигенів із розвитком даної патології.

Матеріал і методи досліджень

У дослідженні брали участь 58 хворих із В-НХЛ, обстежені в рамках науково-дослідницької роботи (НДР) «Вивчення механізмів імунного гемолізу при захворюваннях різного генезу» (№ держреєстрації 0113U000461, 2013–2015 рр.), що виконувалася в ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». До контрольної групи увійшли 3 742 донори крові – практично здорові особи, обстеження яких проводили спільно з Київським міським центром крові, Житомирським обласним центром крові, Комунальним закладом Київської обласної ради «Київський обласний центр крові» у рамках НДР «Розроблення заходів профілактики імунологічних ускладнень при гемотрансфузійній терапії» (№ держреєстрації 0109U002629, 2008–2011 рр.). У процесі планування вищенаведених НДР ми одержали позитивні рішення комітету з медичної етики інституту про відповідність дотримання етичних стандартів у наукових дослідженнях із залученням людини. Цей пункт відповідає принципу Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участі людини як об'єкта дослідження», Конвенції Ради Європи про захист прав та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини та відповідним законодавством України. Від обстежених пацієнтів отримано письмову згоду на участь у наукових клінічних дослідженнях (випробуваннях).

Для визначення групових еритроцитарних антигенів в обстежуваних осіб проводили забір венозної крові шляхом венепункції об'ємом 5 мл в гепаринізовану пробірку для отримання вільних (не задіяних у ретракції згустку) еритроцитів. Еритроцити тричі відмивали від залишків гепарину в 0,9% розчині натрію хлориду.

Типування антигенів системи АВ0 (А та В), мінорних антигенів системи Резус С, с, Е, е, CW, антигену К (KEL) системи Kell здійснювали IgM моноклональними реагентами Еритротест™-Цоликлон Анти-А, Анти-В, Анти-АВ, Анти-D Супер, Анти-С Супер, Анти-с Супер, Анти-Е Супер, Анти-е Супер, Анти-Келл Су-

пер, Анти-CW Супер ООО «Гематолог» (Росія) і гелевої технології BioRad (Швейцарія).

Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження здійснювали за допомогою пакета статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для оцінювання значимості відмінностей між частотами носіїв певних антигенів у групі хворих на В-НХЛ та групі здорових осіб застосовували метод непараметричної статистики – критерій χ^2 Пірсона. Оскільки під час аналізу показників деякі значення у чотирипільній таблиці були меншими 9, критерій χ^2 Пірсона розраховували з поправкою Йетса. Силу асоціації між кожним досліджуваним антигеном і розвитком захворювання позначали за допомогою показника відносного ризику (RR). Висновок про прямий зв'язок між фактом носіння певного антигену та ризиком розвитку даного захворювання робили за $RR > 2$ (Zareckaja, 1983).

Кількісне оцінювання зв'язку між частотами виявлення певного фактора ризику (у даному випадку певного групового еритроцитарного антигену) та результатом захворювання на В-НХЛ у досліджуваних групах здійснювали, застосовуючи показник відношення шансів (OR) (Smith and Beh, 2012). Інтерпретацію показника OR

здійснювали таким чином: за $OR = 1$ робили висновок про однакові шанси розвитку захворювання у групах носіїв і неносіїв певного антигену, за $OR > 1$ шанси розвитку захворювання у носіїв даного антигену збільшуються (прямий зв'язок між фактом носіння та розвитком захворювання), за $OR < 1$ шанси розвитку захворювання зменшуються (зворотний зв'язок). Для показників RR та OR додатково вираховували межі 95% довірчого інтервалу (CI). У випадку, коли CI не включав у себе 1, тобто верхня та нижня межі CI перебували по один бік від 1, робили висновок про статистичну значимість знайдених відмінностей із вірогідністю помилки $P < 0,05$ (Cornfield, 1951; Belle et al., 2004).

Результати та їх обговорення

Розрахунок критерію χ^2 Пірсона для групових антигенів АВ0 показав, що частоти розподілу груп крові системи АВ0 серед хворих із В-НХЛ статистично не відрізняються від таких серед обстежених у контрольній групі ($P > 0,05$), також для всіх груп крові АВ0 характерний $RR < 2$ (табл. 1).

Таблиця 1

Частота розподілу антигенів системи АВ0 та антигену D системи Rhesus у хворих на В-НХЛ порівняно з контрольною групою

Досліджувана група	Фенотип												
	0		A		B		AB		D+		D-		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Контрольна група (для 0, A, B, AB n = 3742; для D+, D- n = 3707)	1319	35,3	1352	36,1	773	20,6	298	8,0	3096	83,5	611	16,5	
Хворі на В-НХЛ, n = 58	23	39,7	15	25,9	17	29,3	5	8,6	40	69,0	18	31,0	
Критерій Пірсона з поправкою Йетса, χ^2	0,31		2,19		2,10		0,00		7,68		7,68		
Рівень статистичної значимості (P)	0,5766		0,1391		0,1475		0,9514		0,0056		0,0056		
Критерій відносного ризику	RR	1,204		0,621		1,580		1,089		0,446*		2,244*	
	нижня межа CI	0,714		0,346		0,902		0,439		0,257		1,295	
	верхня межа CI	2,028		1,113		2,766		2,703		0,772		3,887	
Критерій відношення шансів	OR	1,207		0,617		1,593		1,090		0,439*		2,280*	
	нижня межа CI	0,710		0,341		0,900		0,433		0,250		1,299	
	верхня межа CI	2,052		1,114		2,819		2,748		0,770		4,004	

Примітка: * – $P < 0,05$ порівняно з показниками в осіб контрольної групи.

Такі значення вказаних показників свідчать про відсутність асоціативного зв'язку В-НХЛ із групами крові системи АВ0 та відсутність ризику розвитку даного захворювання у носіїв певних групових антигенів.

Для фенотипів 0 і В показник OR був більший 1, що могло б вказувати на зростання шансів захворіти в осіб із даними групами крові. Проте верхня та нижня межі CI включали в себе 1, у зв'язку із цим значення виявилися недостовірними. Аналогічно і щодо фенотипів А ($OR < 1$) та АВ ($OR \sim 1$), де показники OR вказували на зворотний зв'язок із захворюванням у носіїв А, а також на однакові шанси розвитку хвороби у носіїв АВ і контрольної групи. Але аналіз CI свідчив про недостовірність отриманих даних.

У генетичні мутації за деяких видів гемобластозів може залучатися ділянка картування генів АВ0. Вважається, що одна з причин розвитку мієло- та лімфолейкозу – зміна функцій антионкогену ABL1, який знаходиться в позиції 9.q34.1 поруч із локусом генів АВ0 (9.q34.2), що спричинює утворення гібридного гена BCR/ABL (Donskov and Morokov, 2011). Оскільки

гени мРНК АВ0 знайдені в гемопоетичних стовбурових клітинах, теоретично, будь-яка мутація у цій зоні може призвести до появи патологічного клону. У 23,2% хворих на лейкемію виявлено поліморфізм і високий рівень рекомбінантної активності АВ0 гена: ідентифіковано 22 його нові варіанти (Novaretti et al., 2008). Зустрічаються публікації про кореляцію експресії антигенів груп крові системи АВ0 з лімфомою та лейкемією (Akhtar et al., 2010; Zand et al., 2010, 2012; Zhang et al., 2014). Зокрема, серед пацієнтів із лейкеміями переважають особи з групами крові А та 0 (Nayak, 2016). Однак результати нашого дослідження не узгоджуються з опублікованими даними про розповсюдження групових еритроцитарних антигенів у хворих на гемобластози. Очевидно, що локус генів АВ0 не пов'язаний з патогенними факторами мутацій при В-НХЛ.

Аналізуючи частоти розподілу антигену D еритроцитарної системи Rhesus серед хворих на В-НХЛ порівняно зі здоровими особами, виявили збільшення відсотка D- осіб серед пацієнтів із даною патологією (табл. 1).

Серед хворих на В-НХЛ D- фенотип зустрічався у 31,0% випадків, а D+ у 69,0%, у той час як у контрольній групі частота розподілу – 16,5% і 83,5% відповідно.

У даній ситуації ми мали побоювання щодо псевдо-негативного результату реакції при типуванні D антигену, що відбувається, як згадувалося вище, за лейкемії, а також мієлофіброзу та поліцитемії. Але, оскільки існують дослідження, де встановлено, що при лімфомах не спостерігалось втрати або пригнічення експресії антигену D (Winters, 2001), у нашому випадку ми можемо виключити таку ситуацію.

Ми виявили достовірну різницю ($P < 0,01$) між частотою антигену D у групі хворих і в групі здорових осіб. Хоча у хворих D- осіб критерій RR дорівнював 2,244, що

давало змогу кваліфікувати зв'язок як слабоасоціативний, проте знайдені відмінності статистично значимі ($P < 0,05$). Отже, є підстава стверджувати існування прямого зв'язку між фактом відсутності в індивіда експресії D антигену на еритроцитарній мембрані та ризиком розвитку захворювання на В-НХЛ у D- осіб.

На основі аналізу критерію OR можна зробити висновки про те, що шанси захворіти на В-НХЛ у D- осіб удвічі вищі, ніж у D+. Достовірність значимості виявленого зв'язку підтверджена статистично ($P < 0,05$).

У процесі вивчення частоти мінорних антигенів системи Rhesus (C, c, E, e, CW) і антигену K системи Kell не виявлено достовірних асоціативних зв'язків названих антигенів із виникненням В-НХЛ (табл. 2).

Таблиця 2

Частота розподілу мінорних антигенів системи Rhesus і антигену K системи Kell у хворих на В-НХЛ порівняно з контрольною групою

Досліджувана група		Антигени											
		C		c		E		e		C ^W		K	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контрольна група (для C, c, E, e n = 1445; для C ^W n = 420; для K n = 1499)		900	62,3	1090	75,4	427	29,6	1384	95,8	24	5,7	118	23,6
Хворі на В-НХЛ, n = 43		22	51,2	36	83,7	13	30,2	40	93,0	4	9,3	5	11,6
Критерій Пірсона з поправкою Йетса, χ^2		2,27		0,72		0,03		2,36		0,37		0,37	
Рівень статистичної значимості (P)		0,1320		0,3976		0,8723		0,1246		0,5457		0,5413	
Критерій відносного ризику	RR	0,609		1,516		1,003		0,318		1,593		1,518	
	нижня межа CI	0,338		0,681		0,528		0,104		0,613		0,609	
	верхня межа CI	1,097		3,376		1,904		0,979		4,143		3,786	
Критерій відношення шансів	OR	0,599		1,533		1,003		0,299		1,692		1,540	
	нижня межа CI	0,326		0,676		0,518		0,088		0,559		0,595	
	верхня межа CI	1,101		3,478		1,941		1,018		5,127		3,987	

У ході наших досліджень, проведених у лабораторії раніше, встановлено високий ступінь асоціації (RR = 8,64) антигену CW з аутоімунною гемолітичною анемією (Myronenko, 2011; Myronenko and Tymoshenko, 2012). Однак аналогічні дослідження щодо В-НХЛ не виявили залежності між антигеном і захворюванням.

Наші дані щодо відсутності асоціативного зв'язку між експресією K антигену та схильністю до захворювання на В-НХЛ перевертаються з подібними результатами досліджень інших авторів, які не знайшли відмінностей між частотою K у хворих на онкогематологічні захворювання (гіпоплазії, лейкемії) та здоровими особами (Gerasimova et al., 2003).

Підсумовуючи отримані результати дослідження, можна сказати, що в розвитку В-НХЛ не останню роль можуть відігравати зміни структури генів RH. Втрата антионкогенів у ділянці локусу RH 1p.36.1 – 1p.34.3 у 30–64% випадків пов'язана із захворюванням на рак молочної залози, кишківника, легень, ендометрію, яєчників, сім'яників, нирок, а також із лімфомаю (Ragnarsson et al., 1999). Не виключено, що гени RH мають непряме відношення також до розвитку В-НХЛ. Однак, проаналізувавши літературні дані, ми зробили припущення, що резус-негативний фенотип може бути одним із багатьох індуктивних факторів розвитку В-НХЛ, який зумовлений не лише мутаціями гена RH, а й імунними характеристиками самого антигену D.

Відомо, що клінічне значення D антигену зумовлене його вираженими імуногенними властивостями. У випадку резус-несумісності між матір'ю та плодом антиген

D у 90% випадках – причина гемолітичної хвороби новонароджених, а також у 70% випадків – причина посттрансфузійних ускладнень (Kliegman et al., 2011; Donskov and Morokov, 2011). Популярна в минулому гемотерапія, яку перенесла особа у дитячому віці, може спричинити непомічену алоїмунізацію. За даними різних авторів, це спостерігається у 15–50% випадків. Імунізація D- осіб D антигеном може відбуватися і за умов переливання концентрату тромбоцитів за рахунок домішки еритроцитів у ньому, що спостерігається більше ніж у 8% випадків. Але не лише несумісні трансфузії чи конфліктні вагітності можуть стати причиною синтезу анти-D антитіл. У деяких D- осіб, які ніколи не контактували з D+ кров'ю та гемокомпонентами та не мали вагітностей, виявляються так звані спонтанні резус-антитіла (Donskov and Morokov, 2011).

Отже, у даній ситуації резус-негативні особи більше, ніж резус-позитивні, можуть мати схильність до напруження гуморальної ланки імунітету, синтезуючи алоїмунні антитіла. Напруження гуморального імунітету вимагає підвищеної проліферації B-лімфоцитів та плазматичів – антитілотвірних клітин. Існують переконливі дані, що посилена проліферація антитілотвірних клітин збільшує вірогідність утворення клітин із хромосомними та генними мутаціями. Деякі із цих мутантних клітин можуть уникнути імунологічного нагляду, давши початок патологічному онкоклону. Це також підтверджено експериментальними даними, отриманими в досліді на тваринах. Миші лінії NZB, які вижили після імунної гемолітичної анемії, демонстрували в подальшому

підвищену частоту захворюваності на злоякісні пухлини. За деякими дослідженнями, такий процес особливо посилювався в умовах супутніх імунodefіцитних станів, коли спостерігалось збільшення вдсятеро захворюваності на злоякісні новоутворення лімфоїдної тканини (Fudenberg et al., 1972).

Можна припустити, що особи із фенотипом D– більше за осіб D+ схильні до накопичення генних мутацій, які сприяють пухлинному росту.

Можливо, окрім багатьох інших причин, саме D– фенотип, зумовлений відсутністю RHD гена на хромосомах, відіграє не останню роль у низькій захворюваності на неходжкінські лімфоми в азійських країнах, де резус-негативні особи практично не зустрічаються. Ми проаналізували статистичні дані щодо захворюваності на неходжкінські лімфоми серед населення країн Західної Європи та Азії, де частки носіїв D– та D+ фенотипу суттєво відрізняються. Резус-негативних осіб серед європейців 15–17% (Westhoff, 2007), тоді як серед азіатів – лише 0–1,5% (Donskov and Morokov, 2011). Захворюваність на неходжкінські лімфоми серед населення Японії, Кореї, Китаю приблизно удвічі нижча, ніж у жителів Великої Британії, Швейцарії, Франції, Німеччини. Показники захворюваності в Японії на 100 тисяч населення складають у середньому 8,2 у чоловіків і 5,7 у жінок, у корейців – 6,6 і 4,4, китайців – 4,7 та 3,0 відповідно. Статистичні дані щодо частоти неходжкінських лімфом серед західних європейців такі: у жителів Великої Британії – 11,6 (чоловіки), 8,3 (жінки) на 100 тис.; серед швейцарців – 12,3 і 9,0, серед німців – 10,0 і 7,5 відповідно (Forman et al., 2014). Такі східноєвропейські країни як Білорусь, Україна, європейська частина Росії (дані по регіону Санкт-Петербурга) демонструють низьку захворюваність на неходжкінські лімфоми за ідентичної для західних європейців поширеності D+ фенотипу (Donskov and Morokov, 2011). Рівень захворюваності серед українців становить 4,0 (чоловіки) і 2,4 (жінки) на 100 тис. населення, у білорусів відповідно 4,7 і 2,9; серед жителів Санкт-Петербурга – 4,8 та 3,3 на 100 тисяч населення (Forman et al., 2014). Це можна пояснити впливом інших, відмінних від резус-належності, генетичних факторів, або нижчим рівнем медичного обслуговування, особливо діагностики, у країнах пострадянського простору, порівняно із країнами Західної Європи.

Дані про збільшену приблизно удвічі захворюваність на неходжкінські лімфоми у країнах Західної Європи порівняно з азійськими країнами, де частка резус-негативних осіб перебуває майже на нульовому рівні, співставні з результатами нашого дослідження, згідно з якими шанси захворіти на В-НХЛ у D– осіб удвічі вищі, ніж у D+. Ці факти можуть додатково свідчити на користь нашої версії про те, що D антиген може мати певну протективну дію щодо захворюваності на В-неходжкінські лімфоми. Водночас ми не виключаємо потреби у подальшому ширшому та поглибленому дослідженні цієї проблеми.

Висновки

У цьому дослідженні не знайдено асоціативних зв'язків В-НХЛ із групами крові системи АВ0 (0, А, В, АВ). Серед хворих на В-НХЛ, порівняно з групою здорових

осіб, достовірно переважають носії D– фенотипу. Шанси захворіти на В-НХЛ у D– осіб удвічі вищі, ніж у D+, що може свідчити про підвищену схильність D– осіб до накопичення онкогенних мутацій. Не виявлено достовірних асоціативних зв'язків частоти мінорних антигенів системи Rhesus (C, c, E, e, CW) та антигену К системи Kell із В-НХЛ.

Бібліографічні посилання

- Abobaker, S., Kamil, M., 2014. Incidence of breast cancer in a primary hospital in relation to AB0 blood groups system. *Journal of Medical and Bioengineering* 3(1), 74–77.
- Akhtar, K., Mehdi, G., Sherwani, R., Sofi, L., 2010. Relationship between various cancers and AB0 blood groups – a Northern India experience. *The Internet Journal of Pathology* 13(1), 1–4.
- Aly, R., Yousef, A., Elbably, O., 2014. Association of AB0 blood group and risk of breast cancer. *Journal of Blood Disorders and Transfusion* 5(9), 1–4.
- Belle, G., Fisher, L.D., Heagerty, P.J., Lumley, T., 2004. *Biostatistics. A methodology for the health sciences* (second edition). John Wiley and Sons Inc., Hoboken, New Jersey.
- Cao, X., Wen, Z.-S., Sun, Y.-J., Li, Y., Zhang, L., Han, Y.-J., 2014. Prognostic value of AB0 blood group in patients with surgically resected colon cancer. *Br. J. Cancer* 111, 174–180.
- Cihan, Y.B., 2014. Significance of AB0-Rh blood groups in response and prognosis in breast cancer patients treated with radiotherapy and chemotherapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 15(9), 4055–4060.
- Cornfield, J., 1951. A method for estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of the lung, breast and cervix. *J. Natl. Cancer Inst.* 11, 1269–1275.
- Donskov, S.I., Morokov, V.A., 2011. *Grupy krovi cheloveca. Ru-kovodstvo po immunoserologii [Human blood groups. Immunoserological guide]*. IP Skorohodov, Moscow (in Russian).
- Engel, O., Soave, A., Peine, S., Klauth, L.A., Schmid, M., Shariat, S.F., Dahlem, R., Fisch, M., Rink, M., 2015. The impact of the AB0 and the Rhesus blood group system on outcomes in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *World J. Urol.* 33(11), 1769–1776.
- Flegel, W.A., 2007. The genetics of the Rhesus blood group system. *Blood Transfusion* 5, 50–57.
- Flegr, J., 2016. Heterozygote advantage probably maintains Rhesus factor blood group polymorphism: Ecological regression study. *PLoS ONE* 11(1), 1–12.
- Forman, D., Bray, F., Brewster, D.H., Mbalawa, C.G., Kohler, B., Piñeros, M., Steliarova-Foucher, E., Swaminathan, R., Ferlay, J. (ed.), 2014. *Cancer incidence in five continents X(164)*. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Fudenberg, H.H., Pink, J.R.L., Stites, D.P., Wang, A.C., 1972. *Basic immunogenetics*. Oxford University Press, New York, London, Toronto.
- Gerasimova, N.D., Morokov, V.A., Donskov, S.I., 2003. *Oso-bennosti raspredelenija antigenov sistemy Rh u onkologicheskikh bol'nyh [Features Rh system antigens distribution in cancer patients]*. *Vestnik Sluzhby Krovi Rossii* 4, 36–41 (in Russian).
- Kliegman, R.M., Stanton, B.F., Geme, J.W.S., Schor, N.F., Behrman, R.E., 2011. *Nelson textbook of pediatrics*. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Kumar, N., Kapoor, A., Kalwar, A., Narayan, S., Singhal, M.K., Kumar, A., Mewara, A., Bardia, M.R., 2014. Allele frequency of AB0 blood group antigen and the risk of esophageal cancer. *BioMed Research International* 2014, 1–6.
- Mansour, A.H., Mohammed, M.A., Anwar, R., Elzafrany, M.E., Omar, N.M., 2014. AB0 blood group and risk of malignan-

- cies in Egyptians. *International Journal of Cancer Research* 10(2), 81–95.
- Myronenko, G.A., 2011. Asocjatywny zvyazok erytrocytarnogo antygeny CW systemy Rhesus z avtoimunnyu gemolitychnoyu anemiyeyu [Associative connection of the erythrocyte antigens CW of the Rhesus system with the autoimmune haemolytic anemia]. *Ukrainian Journal of Hematology and Transfusiology* 4(11), 26–29 (in Ukrainian).
- Myronenko, G.A., Tymoshenko, U.V., 2012. Asocjatywny zvyazok ekspresiyi erytrocytarnyx antygeniv systemy AB0, Rezus ta Kell z avtoimunnyu gemolitychnoyu anemiyeyu [Association of erythrocyte antigens AB0, Rh and Kell with autoimmune hemolytic anemia]. *Hematolohiya i Pereplyvannya Krovi* 36, 163–169 (in Ukrainian).
- Nakashidze, I., Diasamidze, A., Baratashvili, D., Nagervadze, M., Alibegashvili, M., Ramishvili, L., Gordeziani, M., Khazaradze, A., Kotrikadze, N., 2014. Alteration of sex and non-sex hormones and distribution features of blood AB0 system groups among the women with uterine body tumors. *Journal of Cancer Therapy* 5, 411–419.
- Nayak, V., 2016. Frequency of AB0-Rh blood group in leukemia. *Indian Journal of Applied Research* 6(2), 419–420.
- Newton, R.M., Buehler, S.K., Crumley, J., Marshall, W.H., 1979. Rhesus haplotypes in familial Hodgkin's disease. *Vox Sanguinis* 37(3), 158–165.
- Novaretti, M.C.Z., Domingues, A.E., Manhani, R., Pinto, E.M., Dorlhiak-Llacer, P.E., Camone, D.A.F., 2008. AB0 genotyping in leukemia patients reveals new AB0 variant alleles. *Genetics and Molecular Research* 7(1), 87–94.
- Pelzer, U., Klein, F., Bahra, M., Sinn, M., Dörken, B., Neuhaus, P., Meyer, O., Riess, H., 2013. Blood group determinates incidence for pancreatic cancer in Germany. *Frontiers in Physiology* 4, Article 118.
- Ragnarsson, G., Eiriksdottir, G., Johannsdottir, J.T., Jonasson, J.G., Egilsson, V., Ingvarsson, S., 1999. Loss of heterozygosity at chromosome 1p in different solid human tumors: Association with survival. *Br. J. Cancer* 79, 1468–1474.
- Shérif-Zahar, B., Bony, V., Steffensen, R., Gane, P., Raynal, V., Goosens, D., Laursen, J.S., Varming, K., Jersild, C., Cartron, J-P., 1998. Shift from Rh-positive to Rh-negative phenotype caused by somatic mutation within the RHD gene in a patient with chronic myelocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 102, 1263–1270.
- Smith, D.R., Beh, E.J., 2012. Measuring 'Risk' in occupational health studies: Standard methods and some alternatives for epidemiological research. *Industrial Health* 50, 463–465.
- Upma Fotra, R., 2016. Ovarian malignancies in relation to AB0 blood groups and Rh factor. *International Journal of Advanced Research* 4(5), 1115–1118.
- Urun, Y., Utkan, G., Cangir, A.K., Oksuzoglu, O.B., Ozdemir, N., Oztuna, D.G., Kocaman, G., Coşkun, H.Ş., Kaplan, M.A., Yuksel, C., Demirkazik, A., Icli, F., 2013. Association of AB0 blood group and risk of lung cancer in a multi-center study in Turkey. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 14(5), 2801–2803.
- Westhoff, C.M., 2007. The structure and function of the Rh antigen complex. *Seminars in Hematology* 44(1), 42–50.
- Winters, J.L., Howard, D.S., 2001. Red blood cell antigen changes in malignancy: Case report and review. *Immunohematology* 17(1), 1–9.
- Yuzhalin, A.E., Kutikhin, A.G., 2012. AB0 and RH blood groups in relation to ovarian, endometrial and cervical cancer risk among the population of South-East Siberia. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 13(10), 5091–5096.
- Zand, A.M., Imani, S., Saadati, M., Borna, H., Ziaei, R., Hossein, H., 2010. Effect of age, gender and blood group on blood cancer types. *Kowsar Medical Journal* 15(2), 111–114.
- Zand, A.M., Imani, S., Saadati, M., Ziaei, R., Borna, H., Zaefizadeh, M., Shazad, B., 2012. Statistical approach to discovery of factors impacting on emergence of blood cancers in Iran. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 13(12), 5965–5967.
- Zareckaja, J.M., 1983. *Klinicheskaja immunogenetika* [Clinical immunogenetics]. *Medicina, Moscow* (in Russian).
- Zhang, B.L., He, N., Huang, Y.B., Song, F.G., Chen, K.X., 2014. AB0 blood groups and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 15(11), 4643–4650.

Надійшла до редколегії 19.06.2016