

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Логинава М.А., Кутявина С.С., Смирнова Д.Н., Черанев В.В., Парамонов И.В.

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ HLA-АЛЛЕЛЕЙ И ГАПЛОТИПОВ В ПОПУЛЯЦИИ КАЛМЫКОВ

ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России, 610027, Киров, Россия

*Проведено высокоразрешающее HLA-типирование локусов HLA-A, -B, -C, -DRB1 и -DQB1 методом массового параллельного секвенирования у 150 проживающих на территории Республики Калмыкия потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. В оценке популяции калмыков идентифицировано 4 новых аллеля, ранее не зарегистрированные международным Комитетом по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ. В ходе проведенных исследований выявлено 29 аллелей по локусу HLA-A, 44 – по локусу HLA-B, 26 – по локусу HLA-C, 15 – по локусу DQB1, 37 – по локусу HLA-DRB1. Частотой встречаемости более 10% обладают следующие аллели: HLA-A*02:01 (11,7%), HLA-A*01:01 (11%), HLA-B*51:01 (10,3%), HLA-B*58:01 (10,3%), HLA-C*06:02 (17,7%), HLA-C*03:04 (10,3%), HLA-C*03:02 (10%), HLA-DQB1*03:01 (26,7%), HLA-DQB1*02:02 (10%), HLA-DRB1*07:01 (11,7%). Наиболее часто встречающимся HLA-A-B-C-DQB1-DRB1 гаплотипом является A*02:05-B*50:01-C*06:02-DQB1*02:02-DRB1*07:01 (3,7%). Отклонения от закона Харди – Вайнберга не выявлены.*

Ключевые слова: популяция калмыков; HLA-типирование; новые аллели; гаплотипы; высокопроизводительное секвенирование.

Для цитирования: Логинава М.А., Кутявина С.С., Смирнова Д.Н., Черанев В.В., Парамонов И.В. Особенности распределения HLA-аллелей и гаплотипов у калмыков. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (4): 243-249
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-4-243-249>

Loginova M.A., Kutyavina S.S., Smirnova D.N., Cheranov V.V., Paramonov I.V.

FEATURES OF DISTRIBUTION HLA-ALLELES AND HAPLOTYPES IN KALMYKS

FSBIS Kirov scientific-research institute of hematology and blood transfusion of FMBA of Russia, Kirov, 610027, Russian Federation

*Conducted high-resolution HLA-typing loci HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 by massively parallel sequencing of 150 potential donors of hematopoietic stem cells from the Republic of Kalmykia. In the studied population, four new alleles identified that not previously registered by the International Committee on the Nomenclature of Factors of the HLA-system of WHO. During the HLA-typing identified: 29 alleles at the HLA-A locus, 44 - at the HLA-B locus, 26 - at the HLA-C locus, 15 - at the DQB1 locus, 37 - at the HLA-DRB1 locus. The following alleles have a frequency of more than 10%: HLA-A*02:01 (11,7%), HLA-A*01:01 (11%), HLA-B*51:01 (10,3%), HLA-B*58:01 (10,3%), HLA-C*06:02 (17,7%), HLA-C*03:04 (10,3%), HLA-C*03:02 (10%), HLA-DQB1*03:01 (26,7%), HLA-DQB1*02:02 (10%), HLA-DRB1*07:01 (11,7%). The most common HLA-A-B-C-DQB1-DRB1 haplotype is A*02:05-B*50:01-C*06:02-DQB1*02:02-DRB1*07:01 (3,7%). Deviations from the Hardy - Weinberg equilibrium not identified.*

Key words: kalmyks, HLA-typing, new alleles, haplotypes, high performance sequencing.

For citation: Loginova M.A., Kutyavina S.S., Smirnova D.N., Cheranov V.V., Paramonov I.V. Features of distribution HLA-alleles and haplotypes in Kalmyks. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64(4): 243-249 (in Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-4-243-249>

For correspondence: Loginova M.A., PhD, head of Research Laboratory of applied immunogenetics; e-mail: mlogin2010@gmail.com

Information about authors:

Loginova M.A., <http://orcid.org/0000-0001-7088-3986>

Kutyavina S.S., <http://orcid.org/0000-0002-2371-4044>

Smirnova D.N., <https://orcid.org/0000-0002-0090-1891>

Cheranov V.V., <http://orcid.org/0000-0001-5294-3033>

Paramonov I.V., <http://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 29.01.2019
Accepted 01.02.2019

Введение. HLA (Human Leucocyte Antigens) комплекс представляет собой кластер генов с размерами в несколько миллионов пар оснований, расположен-

ных на коротком плече 6-ой хромосомы [1]. При этом наибольшее практическое значение имеют те локусы, генные продукты которых (гетеродимерные белки,

Для корреспонденции: Логинава Мария Александровна, канд. биол. наук, зав.лаб. прикладной иммуногенетики; e-mail: mlogin2010@gmail.com

экспрессируемые на поверхности клеток) имеют решающее значение в формировании иммунного ответа [1-3]. Установлено, что распределение HLA-аллелей и гаплотипов в разных этнических группах имеет выраженные особенности [4]. С момента открытия генов HLA, наиболее важным аспектом клинического применения HLA-типирования является подбор совместимых доноров для пациентов, которые нуждаются в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [5]. Число потенциальных доноров ГСК, зарегистрированных в объединенной базе данных о российских донорах BMDS (Bone Marrow Donor Search), составляет 89 912 человек [6]. И хотя в неё включены данные о донорах из 15 регистров, которые действуют в 11 регионах Российской Федерации [6], многие популяции, проживающие на территории страны, до сих пор в базе данных не представлены. Мы впервые провели оценку генетических особенностей HLA-аллелей и гаплотипов в когорте потенциальных доноров ГСК, которая проживает на территории Республики Калмыкия.

Материал и методы. В исследование включены 150 образцов цельной крови, которые получены от взрослых индивидов, не имеющих тяжелых хронических заболеваний и жалоб на момент обследования, которые самоопределились как калмыки и проживают на территории Республики Калмыкия. Препараты геномной ДНК получены из замороженных образцов цельной крови (антикоагулянт – K_2EDTA в концентрации 2 мг/мл) методом фильтрации на колонке с помощью диагностических наборов наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN GmbH, Германия). Концентрацию препаратов ДНК определяли на приборе Qubit® 3.0 Fluorimeter (Thermo Fisher Scientific, США), затем образцы нормализовали деионизированной водой до концентрации 10 нг/мкл. HLA-типирование по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 в высоком разрешении (2-fields) проводили с использованием тест-системы VariFind™ HLA Solution IL-v1 (ООО «ПАРСЕК ЛАБ», Россия). Массовое параллельное секвенирование осуществляли на приборе MiSeq™ System (Illumina Inc., США). Анализ данных провели с помощью пакета программного обеспечения VariFind™ HLA Software (ООО «ПАРСЕК ЛАБ», Россия).

Для определения частот HLA-аллелей и частот их гаплотипов методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных использовали программное обеспечение Arlequin v.3.5 [7]. Стандартные отклонения рассчитывали при начальном значении итераций, равном 100. Распределение генов по закону Харди – Вайнберга с количеством шагов в цепи Маркова, равным 100 000, определяли с помощью программного обеспечения Arlequin v.3.5 [7].

Результаты. Частоты встречаемости аллелей HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB1 и HLA-DRB1 с соответствующими стандартными отклонениями представлены в табл. 1 и 2. В результате данного исследования выявлено 29 аллелей по локусу HLA-A, 44 – по локусу HLA-B, 26 – по локусу HLA-C, 15 – по локусу DQB1, 37 – по локусу DRB1. Наибольшей частотой встречаемости среди аллелей локуса HLA-A обладает HLA-A*24:02 (22,7%), а затем в порядке убывания частоты встречаемости располагаются HLA-A*02:01 (11,7%), HLA-A*01:01 (11%), HLA-A*11:01 (8%), HLA-A*33:03 (6,3%), HLA-A*26:01 (5%), HLA-A*02:05 (4,3%), HLA-

A*31:01 (4,3%), HLA-A*02:06 (4%), HLA-A*02:07 (4%), HLA-A*03:01 (4%), HLA-A*68:01 (2,7%), HLA-A*32:01 (2,3%), HLA-A*23:01 (1,7%), HLA-A*25:01 (1,7%), HLA-A*30:01 (1,3%). 11 из 29 аллелей выявлено в единичном случае.

В локусе HLA-B частоту встречаемости больше 10% имеют 29 из 44 аллелей. Наибольший показатель этого параметра, равный 10,3%, имеют аллели B*51:01 и B*58:01. Так же к десяти часто встречающимся вариантам относятся аллели HLA-B*40:02 (6,7%), HLA-B*35:01 (6%), HLA-B*50:01 (5%), HLA-B*37:01 (4,7%), HLA-B*48:01 (4,3%), HLA-B*13:02 (4%), HLA-B*15:01 (3,7%), HLA-B*57:01 (3,7%). 6 из 10 аллелей, выявленных по одному разу, относятся к аллельной группе HLA-B*15. В локусе HLA-C можно выделить три аллеля, частота встречаемости которых превышает 10% – HLA-C*06:02 (17,7%), HLA-C*03:04 (10,3%), HLA-C*03:02 (10%). На долю этих аллелей приходится 38% от всех определенных аллелей локуса HLA-C. Для локуса HLA-DQB1 выявлено 15 аллелей. Наиболее часто встречается аллель DQB1*03:01 (26,7%), определенный в 66 образцах из 150 исследованных. Наименее распространенным является аллель DQB1*06:04 (0,7%), обнаруженный лишь у 2 человек.

Среди 37 полученных аллелей локуса HLA-DRB1 частоту встречаемости более 10% имеет только аллель DRB1*07:01 (11,7%). Далее в порядке убывания частоты располагаются аллели, частота встречаемости которых более 5%, DRB1*03:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*01:01, DRB1*15:01, DRB1*13:01, DRB1*13:02. Гаплотипы HLA-A-B-C-DQB1-DRB1 с частотой встречаемости более 1% представлены в табл. 3. В общей сложности определено 223 из 3762 потенциально возможных гаплотипов. По результатам анализа максимальную частоту встречаемости в исследованной популяции имеют гаплотипы A*02:05-B*50:01-C*06:02-DQB1*02:02-DRB1*07:01 (3,7%), A*33:03-B*58:01-C*03:02-DQB1*06:09-DRB1*13:02 (2,3%), A*33:03-B*58:01-C*03:02-DQB1*02:01-DRB1*03:01 (2%), A*26:01-B*51:01-C*15:02-DQB1*03:01-DRB1*14:12 (1,7%). Результаты анализа каждого локуса на соответствие равновесному распределению Харди – Вайнберга представлены в табл. 4. Для всех локусов значение $p > 0,05$, что свидетельствует о соответствии распределения генотипов закону Харди – Вайнберга.

При проведении HLA-типирования для четырех образцов не найдено полного совпадения аллельного профиля по одному из локусов базе данных HLA-аллелей IMGT/HLA 3.30.0 [8]. Характеристика потенциальных новых аллелей представлена в табл. 5. Из табл. 5 следует, что нуклеотидная замена во всех аллелях произошла за пределами пептид-связывающего сайта. Потенциально новые аллели в образцах RMC56683 и RMC56866 подтверждены методом SBT (Sequence Based Typing) с использованием наборов реагентов HLAssure SE SBT Kit (TBG Diagnostics Limited, Тайвань), и их последовательности поданы на регистрацию в Комитет по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ. 31.12.2018 г. и 31.01.2019 г. указанным аллелям были присвоены номера HLA-DRB1*07:100 и HLA-A*02:06:23. Два других новых аллеля требуют подтверждения методом, позволяющим секвенировать четвертый экзон для локусов HLA-DRB1 и HLA-DQB1.

Обсуждение. В ходе проведенных исследований получены данные о частотах встречаемости HLA- аллелей

и гаплотипов в популяции калмыков, проживающей на территории Республики Калмыкия. Популяция калмыков этнически относится к монгольскому народу ойратской группы и проживает в Республике Калмыкия, входящей в состав Южного Федерального округа Российской Федерации, граничащей с Республикой Дагестан, Ставропольским краем, Ростовской, Волгоградской и Астраханской областями [9, 10]. Территориальное расположение республики и этническая принадлежность определили группы сравнения для выявления генетических особенностей исследуемой популяции. Следует отметить, что для большинства ранее изученных популяций монгольских народов в базе данных The Allele Frequency Net Database [4] есть результаты типирования лишь по отдельным локусам, и чаще всего в низком разрешении.

Полученный профиль частоты распределения аллелей локуса HLA-A: HLA-A*24:02 (22,7%), HLA-A*02:01 (11,7%), HLA-A*01:01 (11%) – совпадает с профилем распределения аллелей у монгольских бурятов - HLA-A*24:02 (20%), HLA-A*02:01 (14,3%), HLA-A*01:01 (11,4%) [4] и бурятов, проживающих на территории Иркутской области - HLA-A*24:02 (22,1%), HLA-A*02:01 (13,6%), HLA-A*01:01 (10,9%) [11]. Подобное распределение аллелей локуса HLA-A имеют популяции монголов, проживающих на территории Китая (HLA-A*24:02 (19,6%), HLA-A*11:01 (16,2%), HLA-A*02:01 (12,7%)), острова Беринга (HLA-A*24:02 (24,1%), HLA-A*02:01 (22,4%), HLA-A*03:01 (12,9%)) и популяции тувинцев (HLA-A*24:02 (21,5%), HLA-A*02:01 (14,3%), HLA-A*31:01 (9,8%)) [4].

В ходе оценки локуса HLA-A выявлено два аллеля - A*01:109 и A*24:130, информация о частоте встречаемости которых отсутствует в базе данных The Allele Frequency Net Database [4]. Два наиболее распространенных аллеля локуса HLA-B в популяции калмыков: HLA-B*58:01 и HLA-B*51:01 (10,3%) – также выявлены в популяции монголов, проживающих в Китае, на первом (8,8%), и третьем (5,9%) местах по частоте встречаемости соответственно. Второй по частоте встречаемости в исследуемой популяции аллель HLA-B*40:02 (6,7%) располагается на этом же месте у монголов Китая (6,9%) [4]. Что позволяет сделать вывод о том, что профили распределения аллелей HLA-B в этих популяциях очень близки.

Аллели HLA-B*58:01, HLA-B*51:01 и HLA-B*40:02 также выявлены в российских популяциях, проживающих в республиках Тыва (HLA-B*58:01 – 6,7%, HLA-B*40:02 – 9,7%), Карелия (HLA-B*51:01 – 4,5%, HLA-B*58:01 – 0,9%, HLA-B*40:02 – 2,9%) и на острове Беринга (HLA-B*40:02 – 15,3%, HLA-B*51:01 – 2,9%, HLA-B*58:01 – 0,1%) [4]. Следует отметить, что аллели группы HLA-B*58 являются наиболее часто встречающимися в популяции цаатанов – тюркоязычной группы монголов [4, 12]. Выявленный в данном исследовании в единичном случае аллель HLA-B*51:02 ранее не был заявлен ни в российских, ни в монгольских популяциях. Среди аллелей локуса HLA-C наиболее часто встречающимися являются HLA-C*06:02 (17,7%), HLA-C*03:04 (10,3%), HLA-C*03:02 (10%). Самый распространенный аллель HLA-C*06:02 занимает первое место по частоте выявления в популяции тувинцев (11,5%), второе – в популяции архангельских поморов (16,9%), третье – в северо-осетинской популяции (15,3%) [4]. Максимально близкими профилями распределения частот встречае-

мости аллелей локуса HLA-C обладают популяции монголов Китая (HLA-C*07:02 – 12,7%, C*06:02 – 11,8%, HLA-C*03:03 – 9,8%) и нивхи, являющиеся коренной этнической группой острова Сахалин (HLA-C*03:04 – 32,1%, HLA-C*06:02 – 8,5%, HLA-C*03:03 – 13,2%) [4]. В большинстве монгольских популяций самыми распространенными также являются аллельные группы C*03 и C*06 (оолд-монголы – 30,8% и 10,6%, цаатаны – 39,6% и 16,7%) [4].

Наиболее высоким значением частоты встречаемости в изученной популяции обладает аллель HLA-DQB1*03:01 (26,7%); он распространен во многих северных популяциях в России. Так, например, в популяции эскимосов Чукотского полуострова на его долю приходится 67%, в популяции сибирских эвенков – 66% [4], в популяции бурятов из Иркутска – 29,9% [11]. Профиль распределения трех самых частых аллелей в популяции калмыков: HLA-DQB1*03:01 (26,7%), HLA-DQB1*02:02 (10%), HLA-DQB1*03:03 (9,7%) – совпадает с профилем распределения оолд-монголов (44,2%, 8,7%, 7,7% соответственно) и близок профилям распределения халха-монголов (HLA-DQB1*03:01 (25,5%), HLA-DQB1*03:03 (13,5%), HLA-DQB1*02:01 (11,5%)) [4], бурятов из Иркутска (HLA-DQB1*03:01 (29,9%), HLA-DQB1*02:02 (11,3%), HLA-DQB1*06:02 (8,2%)) [11]. По результатам проведенного исследования в локусе HLA-DRB1 определен следующий профиль распределения частот встречаемости аллелей: HLA-DRB1*07:01 (11,7%), HLA-DRB1*03:01 (8,7%), HLA-DRB1*09:01 (7,3%), близкий к профилям халха-монголов (HLA-DRB1*07:01 (12%), HLA-DRB1*03:01 (9%), HLA-DRB1*01:01 (6,5%)) и цаатан-монголов (HLA-DRB1*03:01 (12,5%), HLA-DRB1*07:01 (11,8%), HLA-DRB1*04:01 (10,4%)) [4].

Наиболее распространенный аллель в популяции калмыков DRB1*07:01 (11,7%) является также самым часто встречающимся в популяции бурятов Иркутской области (13,6%), нижеудинских бурятов Сибири (26%), ханты-мансийской популяции (17,6%) и популяции, проживающей на острове Беринга (16,5%) [4, 11]. В трех последних приведенных российских популяциях на втором месте по частоте встречаемости расположен аллель DRB1*15:01 (18%, 10,3%, 11,8% соответственно), который в популяции Республики Калмыкия выявлен в 5,3% [4].

В настоящее время для большинства монгольских и российских популяций отсутствует информация о пяти-локусных гаплотипах, а также о гаплотипах в высоком разрешении. В ходе выполнения исследования определено 223 из 3762 потенциально возможных гаплотипов. Максимальную частоту встречаемости, равную 3,7%, имеет вариант A*02:05-B*50:01-C*06:02-DQB1*02:02-DRB1*07:01. Поиск идентичного гаплотипа в высоком разрешении в базе The Allele Frequency Net Database результатов не дал. Данный гаплотип в низком разрешении A*02-B*50-C*06-DQB1*02-DRB1*07 выявлен в северо-осетинской популяции (1,2%) и в двух популяциях, проживающих на территории Республики Карелия (1,1% и 0,6%) [13]. Второй по частоте встречаемости гаплотип калмыков A*33:03-B*58:01-C*03:02-DQB1*06:09-DRB1*13:02 (2,3%) выявлен в популяции бурят Иркутской области, где он занимает пятое место (1,9%), также он определен в популяциях жителей Северной Кореи (3%), некоторых азиатских (1,4%) и северокорейских (2,7%) популяциях, проживающих на территории США [13].

Проведенное исследование выявило сходство про-

HLA-аллели локусов I класса и частоты их встречаемости

HLA-A			HLA-B			HLA-C		
аллель	частота встречаемости	стандартное отклонение	аллель	частота встречаемости	стандартное отклонение	аллель	частота встречаемости	стандартное отклонение
A*01:01	0,110000	0,018624	B*07:02	0,030000	0,010391	C*01:02	0,063333	0,013990
A*01:109	0,003333	0,003013	B*07:05	0,003333	0,003159	C*01:03	0,010000	0,005880
A*02:01	0,116667	0,017079	B*08:01	0,013333	0,006419	C*02:02	0,030000	0,010147
A*02:05	0,043333	0,011205	B*13:01	0,010000	0,005848	C*03:02	0,100000	0,019013
A*02:06	0,040000	0,012029	B*13:02	0,040000	0,010721	C*03:03	0,043333	0,011355
A*02:07	0,040000	0,011152	B*14:02	0,006667	0,004639	C*03:04	0,103333	0,017406
A*03:01	0,040000	0,011676	B*15:01	0,036667	0,011374	C*04:01	0,063333	0,012843
A*03:02	0,003333	0,003282	B*15:02	0,003333	0,003990	C*05:01	0,013333	0,006280
A*11:01	0,080000	0,014244	B*15:03	0,003333	0,002896	C*06:02	0,176667	0,025626
A*11:02	0,003333	0,003363	B*15:08	0,003333	0,003314	C*07:01	0,030000	0,009806
A*23:01	0,016667	0,007200	B*15:12	0,003333	0,003373	C*07:02	0,073333	0,014839
A*24:02	0,226667	0,021016	B*15:17	0,003333	0,003159	C*07:04	0,020000	0,008439
A*24:49	0,003333	0,002973	B*15:18	0,013333	0,007331	C*07:18	0,003333	0,003665
A*24:130	0,003333	0,003383	B*15:27	0,003333	0,003332	C*08:01	0,043333	0,012776
A*25:01	0,016667	0,007906	B*18:01	0,023333	0,008319	C*08:02	0,006667	0,004642
A*26:01	0,050000	0,014097	B*27:02	0,006667	0,004329	C*08:03	0,023333	0,008350
A*29:01	0,006667	0,005220	B*27:04	0,010000	0,005523	C*12:02	0,023333	0,007939
A*29:02	0,003333	0,003131	B*27:05	0,023333	0,009092	C*12:03	0,053333	0,012058
A*30:01	0,013333	0,006129	B*35:01	0,060000	0,014334	C*14:02	0,046667	0,011855
A*30:02	0,003333	0,003416	B*35:03	0,020000	0,008398	C*14:03	0,003333	0,003592
A*30:04	0,003333	0,003420	B*37:01	0,046667	0,011559	C*15:02	0,053333	0,014520
A*31:01	0,043333	0,012199	B*38:01	0,026667	0,008205	C*15:04	0,003333	0,003196
A*32:01	0,023333	0,008019	B*38:02	0,006667	0,004842	C*15:05	0,003333	0,003226
A*33:01	0,003333	0,003586	B*39:01	0,013333	0,007220	C*16:01	0,003333	0,003130
A*33:03	0,063333	0,013869	B*40:01	0,026667	0,010288	C*16:02	0,003333	0,003107
A*66:01	0,003333	0,002807	B*40:02	0,066667	0,014121	C*17:01	0,003333	0,003347
A*68:01	0,026667	0,009765	B*40:06	0,010000	0,005665			
A*68:02	0,006667	0,004375	B*41:01	0,003333	0,003217			
A*74:01	0,003333	0,003540	B*44:02	0,023333	0,009966			
			B*44:03	0,006667	0,004651			
			B*45:01	0,003333	0,003191			
			B*46:01	0,030000	0,009498			
			B*48:01	0,043333	0,012922			
			B*49:01	0,010000	0,005623			
			B*50:01	0,050000	0,011116			
			B*51:01	0,103333	0,017414			
			B*51:02	0,003333	0,003768			
			B*52:01	0,023333	0,007943			
			B*53:01	0,006667	0,004699			
			B*54:01	0,013333	0,006759			
			B*55:01	0,013333	0,006473			
			B*55:02	0,013333	0,006336			
			B*57:01	0,036667	0,011516			
			B*58:01	0,103333	0,016569			

HLA-аллели локусов II класса и частоты их встречаемости

HLA-DQB1			HLA-DRB1		
аллель	частота встречаемости	стандартное отклонение	аллель	частота встречаемости	стандартное отклонение
DQB1*02:01	0,086667	0,014429	DRB1*01:01	0,053333	0,014924
DQB1*02:02	0,100000	0,016399	DRB1*01:02	0,003333	0,002948
DQB1*03:01	0,266667	0,025412	DRB1*03:01	0,086667	0,015115
DQB1*03:02	0,053333	0,013860	DRB1*04:01	0,046667	0,012127
DQB1*03:03	0,096667	0,016244	DRB1*04:02	0,006667	0,005423
DQB1*04:01	0,016667	0,007504	DRB1*04:03	0,010000	0,005460
DQB1*04:02	0,020000	0,007015	DRB1*04:04	0,016667	0,007284
DQB1*05:01	0,096667	0,018143	DRB1*04:05	0,010000	0,005295
DQB1*05:02	0,053333	0,013224	DRB1*04:06	0,010000	0,005361
DQB1*05:03	0,013333	0,006080	DRB1*04:07	0,010000	0,005808
DQB1*06:01	0,046667	0,012106	DRB1*04:10	0,006667	0,004593
DQB1*06:02	0,046667	0,011623	DRB1*07:01	0,116667	0,017737
DQB1*06:03	0,050000	0,012446	DRB1*07:100	0,003333	0,003229
DQB1*06:04	0,006667	0,004457	DRB1*08:01	0,003333	0,003339
DQB1*06:09	0,046667	0,010962	DRB1*08:02	0,006667	0,004020
			DRB1*08:03	0,030000	0,010690
			DRB1*08:04	0,003333	0,003052
			DRB1*09:01	0,073333	0,015724
			DRB1*10:01	0,040000	0,010357
			DRB1*11:01	0,066667	0,014200
			DRB1*11:03	0,006667	0,004381
			DRB1*11:04	0,010000	0,006080
			DRB1*11:06	0,003333	0,003182
			DRB1*12:01	0,043333	0,011465
			DRB1*12:02	0,026667	0,010177
			DRB1*13:01	0,050000	0,012368
			DRB1*13:02	0,050000	0,011696
			DRB1*13:03	0,006667	0,005045
			DRB1*13:29	0,003333	0,003299
			DRB1*14:03	0,023333	0,007892
			DRB1*14:07	0,003333	0,003503
			DRB1*14:12	0,040000	0,011942
			DRB1*14:54	0,040000	0,011779
			DRB1*15:01	0,053333	0,014498
			DRB1*15:02	0,020000	0,008393
			DRB1*16:01	0,010000	0,006009
			DRB1*16:02	0,006667	0,004368

Таблица 3

Гаплотипы HLA-A-B-C-DQB1-DRB1 в порядке уменьшения частоты встречаемости

Гаплотипы HLA-A-B-C-DRB1-DQB1	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
A*02:05-B*50:01-C*06:02-DQB1*02:02-DRB1*07:01	0,036667	0,011200
A*33:03-B*58:01-C*03:02-DQB1*06:09-DRB1*13:02	0,023333	0,012850
A*33:03-B*58:01-C*03:02-DQB1*02:01-DRB1*03:01	0,020000	0,006143
A*26:01-B*51:01-C*15:02-DQB1*03:01-DRB1*14:12	0,016667	0,005973
A*11:01-B*35:01-C*04:01-DQB1*05:01-DRB1*01:01	0,013333	0,007666
A*24:02-B*37:01-C*06:02-DQB1*05:01-DRB1*10:01	0,013333	0,009169
A*24:02-B*40:02-C*03:04-DQB1*03:01-DRB1*12:01	0,013333	0,008248
A*24:02-B*48:01-C*08:03-DQB1*03:03-DRB1*09:01	0,013333	0,006992
A*30:01-B*13:02-C*06:02-DQB1*02:02-DRB1*07:01	0,013333	0,005709
A*01:01-B*37:01-C*06:02-DQB1*05:01-DRB1*01:01	0,013333	0,005890
A*01:01-B*57:01-C*06:02-DQB1*03:03-DRB1*07:01	0,013333	0,007062
A*01:01-B*58:01-C*03:02-DQB1*02:01-DRB1*03:01	0,013333	0,006998
A*24:02-B*40:02-C*03:04-DQB1*03:01-DRB1*11:01	0,010000	0,005270
A*24:02-B*51:01-C*15:02-DQB1*03:01-DRB1*14:12	0,010000	0,005676
A*68:01-B*35:01-C*03:03-DQB1*06:02-DRB1*15:01	0,010000	0,009088
A*02:07-B*46:01-C*01:02-DQB1*06:01-DRB1*08:03	0,010000	0,005317
A*01:01-B*58:01-C*03:02-DQB1*06:09-DRB1*13:02	0,010000	0,005545

Таблица 4

Уровни соответствия закону Харди – Вайнберга и ожидаемая гетерозиготность изученных локусов

Локус	Количество образцов	Гетерозиготность		Достижимый уровень значимости (P-value)	Стандартное отклонение
		обнаруженная экспериментально	ожидаемая		
HLA-A	150	0,91333	0,73984	0,73984	0,00018
HLA-B	150	0,94667	0,51712	0,51712	0,00014
HLA-C	150	0,92000	0,92046	0,92046	0,00013
HLA-DQB1	150	0,83333	0,58121	0,58121	0,00030
HLA-DRB1	150	0,94000	0,95237	0,95237	0,00008

Таблица 5

Характеристика новых аллелей

№ образца	HLA-локус	Участок локализации нуклеотидной замены	Описание замены	Тип замены	Метод идентификации	Метод подтверждения
RMC56682	HLA-DQB1	четвертый	HLA-DQB1*03:новый отличается от HLA-DQB1*03:02:01:01 в позиции 714, где вместо С стоит Т, кодон 206 меняется с TTC на TTT	синонимичная	NGS (VariFind™ HLA Solution IL-v1)	-
RMC56683	HLA-DRB1	третий	HLA-DRB1*07:новый отличается от HLA-DRB1*07:01:01:01 в позиции 509, где вместо G стоит А, кодон 141 меняется с GGG на GAG	кодирующая	NGS (VariFind™ HLA Solution IL-v1)	SBT (HLAssure SE SBT Kit)
RMC56866	HLA-A	пятый	HLA-A*02:новый отличается от HLA-A*02:06:01:01 в позиции 900, где вместо G стоит А, кодон 276 меняется с CCG на CCA	синонимичная	NGS (VariFind™ HLA Solution IL-v1)	SBT (HLAssure SE SBT Kit)
RMC56884	HLA-DRB1	четвертый	HLA-DRB1*12:новый отличается от HLA-DRB1*12:01:01:01 в позиции 732, где вместо С стоит Т, кодон 215 меняется с GCC на GCT	синонимичная	NGS (VariFind™ HLA Solution IL-v1)	-

филя HLA-аллелей калмыков с профилями некоторых популяций монгольских народов, которые практически не представлены в российском регистре. Идентифицированные новые аллели и ряд генетических отличий популяции калмыков от российских популяций подчеркивают актуальность дальнейшего изучения населения, проживающего на территории Российской Федерации. Это позволит наполнять национальный регистр генетически охарактеризованных потенциальных доноров ГСК с учетом популяционных особенностей, тем самым увеличивая шанс подбора совместимых доноров для пациентов, нуждающихся в трансплантации ГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (1–5, 7, 8, 13 см. REFERENCES)

6. Счетчик регистра (2018). Доступен: http://www.rdkm.rusfond.ru/registr_stat/001 (обновление 30.11.2018).
9. Калмыки. Доступен: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Калмыки>.
10. Калмыкия. Доступен: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Калмыкия>.
11. Кутявина С.С., Логинова М.А., Черанев В.В., Парамонов И.В., Зарубин М.В., Верёвкина Л.Н. Генетические особенности HLA-аллелей у Бурят, проживающих на территории Иркутской области. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 3(62): 147-52.
12. Цаатаны. Доступен: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Цаатаны>.

REFERENCES

1. Horton R., Wilming L., Rand V. et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat. Rev. Genet.* 2004; 5(12): 889-99.

2. Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001.
3. Consortium T.Ms. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature*. 1999; 401(6756): 921-3.
4. The Allele Frequency Net Database. HLA Allele Freq. Classical. Available at: <http://www.allelefrequencies.net/hla6006a.asp>.
5. Wingard J.R., Gastineau D.A., Leather H.L. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. A Handbook for Clinicians. 2nd Edition. AABB. Bethesda. Maryland. 2015; 970.
6. The counter register (2018). Available at: http://www.rdkm.rusfond.ru/registr_stat/001 (update 30.11.2018). (in Russian)
7. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis. *Evolutionary Bioinformatics Online*. 2007; 23(1): 47-50.
8. IPD-IMGT/HLA Database. European Bioinformatics Institute. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>.
9. Kalmyks. Available at: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Калмыки> (in Russian)
10. Kalmykia. Available at: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Калмыкия> (in Russian)
11. Kutyavina S.S., Loginova M.A., Cheranov V.V., Paramonov I.V., Zarubin M.V., Verevkin L.N. Genetic features of HLA alleles in Buryat living in the territory of the Irkutsk region. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017; 62 (3): 147-52. (in Russian)
12. Tsaatans. Available: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Цаатана> (in Russian)
13. The Allele Frequency Net Database. HLA Haplotype Frequency Search. Available at: <http://www.allelefrequencies.net/hla6003a.asp>.

Поступила 29.01.19
Принята к печати 01.02.19