



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Кузьмич Е.В.<sup>1</sup>, Павлова И.Е.<sup>1</sup>, Кудинова Э.Е.<sup>2</sup>, Егорова А.Н.<sup>1</sup>, Бубнова Л.Н.<sup>1</sup>

<https://elibrary.ru/ylnvqr>

## ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИММУННОГО ОТВЕТА С ПОМОЩЬЮ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 191024, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ГБУ Ростовской области «Станция переливания крови», 344037, Ростов-на-Дону, Россия

**Введение.** Секвенирование нового поколения эффективно применяется для изучения полиморфизма генов главного комплекса гистосовместимости (HLA гены). Метод позволяет получать большие объемы данных аллельного уровня разрешения, необходимые для проведения исследований в области медицины, фармакогенетики, антропологии, для анализа *in silico* при разработке вакцин на основе прогнозирования эпитопов.

**Цель** – сравнительный анализ полиморфизма генов главного комплекса гистосовместимости I и II классов с помощью метода секвенирования нового поколения.

**Материал и методы.** В исследование включены индивидуумы русской нации, (восточнославянский народ, далее русские), проживающие на территории Ростовской области – 241 человек. HLA типирование генов HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 выполнено методом секвенирования нового поколения с использованием наборов NGSgo и программного обеспечения NGSengine (GenDx, Нидерланды). Частоты HLA-аллелей и гаплотипов рассчитаны методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма с применением программы Arlequin версия 3.5.

**Результаты.** У обследованных русских определено 228 HLA аллелей, из них 156 аллелей I класса и 72 аллеля II класса. Максимальное количество аллельных вариантов установлено при типировании гена HLA-B (62 аллеля), далее следуют HLA-A (48 аллелей), -C (46 аллелей), -DRB1 (40 аллелей), -DQB1 (32 аллеля). Наиболее распространенные аллели каждого HLA гена: A\*02:01:01:01 (26,97%), B\*07:02:01:01 (9,54%), C\*12:03:01:01 (10,79%), DRB1\*07:01:01:01 (13,90%), DQB1\*03:01:01:02 (13,28%). У русских-ростовчан установлено 355 HLA-A-B-C-DRB1-DQB1 гаплотипов, девять из них имеют частоту более 1%. Наиболее распространенным HLA гаплотипом является A\*03:01:01:01-B\*07:02:01:01-C\*07:02:01:03-DRB1\*15:01:01:01-DQB1\*06:02:01:01 (2,07%), далее следуют A\*01:01:01:01-B\*08:01:01:01-C\*07:01:01:01-DRB1\*03:01:01:01-DQB1\*02:01:01:01 (1,94%), A\*02:01:01:01-B\*13:02:01:01-C\*06:02:01:01-DRB1\*07:01:01:01-DQB1\*02:02:01:01 (1,66%), A\*29:02:01:01-B\*44:03:01:01-C\*16:01:01:01-DRB1\*07:01:01:01-DQB1\*02:02:01:01 (1,66%). Сравнительный анализ иммуногенетических характеристик русских Ростовской области и Нижнего Новгорода показал, что аллели A\*29:02:01:01, B\*44:03:01:01:01, гаплотип A\*29:02:01:01-B\*44:03:01:01-C\*16:01:01:01-DRB1\*07:01:01:01-DQB1\*02:02:01:01 является характерным для русских-ростовчан.

**Заключение.** С помощью метода секвенирования нового поколения изучены частоты HLA аллелей и гаплотипов в популяции русских Ростовской области. Установленные иммуногенетические характеристики могут быть использованы для проведения медицинских, фармакогенетических, антропологических исследований.

**Ключевые слова:** главный комплекс гистосовместимости; секвенирование нового поколения; русские популяции; HLA аллели; HLA гены; HLA гаплотипы

**Для цитирования:** Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Кудинова Э.Е., Егорова А.Н., Бубнова Л.Н. Изучение полиморфизма генов иммунного ответа с помощью секвенирования нового поколения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (3): 182-189. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-3-182-189>  
EDN: YLNVQR

**Для корреспонденции:** Кузьмич Елена Витальевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник НИЛ иммунологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», e-mail: [yelenakuzmich@gmail.com](mailto:yelenakuzmich@gmail.com)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 30.10.2024  
Принята к печати 06.12.2024  
Опубликована 25.02.2025

*Kuzmich E.V.<sup>1</sup>, Pavlova I.E.<sup>1</sup>, Kudinova E.E.<sup>2</sup>, Egorova A.N.<sup>1</sup>, Bubnova L.N.<sup>1</sup>*

## STUDY OF IMMUNE RESPONSE GENE POLYMORPHISMS USING NEXT-GENERATION SEQUENCING

<sup>1</sup>Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, 191024, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Blood Transfusion Station of Rostov Region, 344037, Rostov-on-Don, Russia

**Background.** Next-generation sequencing is effectively applied to study the polymorphisms of major histocompatibility complex

genes (HLA genes). The method provides large amounts of allele-resolution data, which are useful for medical, pharmacogenetic, anthropological studies, as well as *in silico* analyses for vaccine development based on epitope prediction.

**Aim.** Comparative analysis of class I and class II major histocompatibility complex genes polymorphism using new generation sequencing.

**Material and methods.** The study included 241 Russians (The East Slavic people) living in the Rostov region. HLA typing of HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 genes was performed by new generation sequencing using NGSgo kits and NGSengine software (GenDx, the Netherlands). The HLA alleles and haplotypes frequencies were calculated by the maximum likelihood method using the EM algorithm with the Arlequin version 3.5 program.

**Results.** In the examined Russians 228 HLA alleles were determined, including 156 class I alleles and 72 class II alleles. The maximum number of alleles was found for HLA-B gene (62 alleles), followed by HLA-A (48 alleles), -C (46 alleles), -DRB1 (40 alleles), -DQB1 (32 alleles). The most common alleles of each HLA gene were A\*02:01:01:01 (26,97%), B\*07:02:01:01 (9,54%), C\*12:03:01:01 (10,79%), DRB1\*07:01:01:01 (13,90%), DQB1\*03:01:01:02 (13,28%). 355 HLA-A-B-C-DRB1-DQB1 haplotypes were identified, nine of them had a frequency of more than 1%. The most common HLA haplotype was A\*03:01:01:01-B\*07:02:01:01-C\*07:02:01:03-DRB1\*15:01:01:01-DQB1\*06:02:01:01 (2,07%), followed by A\*01:01:01:01-B\*08:01:01:01-C\*07:01:01:01-DRB1\*03:01:01:01-DQB1\*02:01:01:01 (1,94%), A\*02:01:01:01-B\*13:02:01:01-C\*06:02:01:01-DRB1\*07:01:01:01-DQB1\*02:02:01:01 (1,66%), A\*29:02:01:01-B\*44:03:01:01-C\*16:01:01:01-DRB1\*07:01:01:01-DQB1\*02:02:01:01 (1,66%). The comparative analysis of immunogenetic characteristics of Russians of Rostov region and Nizhny Novgorod demonstrated that alleles A\*29:02:01:01, B\*44:03:01:01:01, haplotype A\*29:02:01:01-B\*44:03:01:01-C\*16:01:01:01-DRB1\*07:01:01:01-DQB1\*02:02:01:01 are characteristic for Russians of Rostov region.

**Conclusion.** The frequencies of HLA alleles and haplotypes in the Russian population of Rostov region have been studied using new generation sequencing. The established immunogenetic characteristics can be used for medical, pharmacogenetic and anthropological researches.

**Key words:** major histocompatibility complex; next generation sequencing; Russian population; HLA alleles; HLA genes; HLA haplotypes

**For citation:** Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Kudinova E.E., Egorova A.N., Bubnova L.N. Study of immune response gene polymorphisms using next-generation sequencing. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2025; 70 (3): 182-189 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-3-182-189>

EDN: YLNVQR

**For correspondence:** Kuzmich E.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology FMBA; e-mail: [yelenakuzmich@gmail.com](mailto:yelenakuzmich@gmail.com)

#### Information about authors:

Kuzmich E.V., <https://orcid.org/0000-0003-0489-1763>;

Pavlova I.E., <https://orcid.org/0000-0001-7756-4902>;

Kudinova E.E., <https://orcid.org/0000-0001-7407-9864>;

Egorova A.N., <https://orcid.org/0009-0008-0553-565X>;

Bubnova L.N., <https://orcid.org/0000-0002-6690-3742>.

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 30.10.2024

Accepted 06.12.2024

Published 25.02.2025

**Введение.** Гены главного комплекса гистосовместимости (HLA гены) обеспечивают эффективный иммунный ответ на патогены благодаря их уникальному аллельному и популяционному полиморфизму, что необходимо для сохранения человека как биологического вида в изменяющихся, зачастую неблагоприятных условиях окружающей среды [1].

Изучение полиморфизма генов HLA системы начато в середине 60-х годов XX века. С помощью серологических методов открыты различные HLA специфичности, изучена их распространённость в пределах ряда популяций, продемонстрирована вариабельность частот встречаемости различных HLA специфичностей на этническом и расовом уровне. Разработка молекулярно-генетических методов исследования, включая непрямо секвенирование по Сэнгеру, способствовала прогрессу в области популяционной иммуногенетики и значительно расширила представления о полиморфизме HLA генов [2]. Наиболее информативным методом HLA типирования является секвенирование нового поколения (Next generation sequencing, NGS) [3], позволяющее получать большие объёмы данных аллельного уровня разрешения, что необходимо для проведения со-

временных исследований в области медицины, фармакогенетики, антропологии, для анализа *in silico* при разработке вакцин на основе прогнозирования эпитопов [4].

Необходимость HLA типирования аллельного разрешения для современных медицинских исследований демонстрирует изучение факторов, ассоциированных с развитием ревматоидного артрита. При ревматоидном артрите важным генетическим фактором риска являются аллели гена *HLA-DRB1*, кодирующие так называемые «общие эпитопы» (shared epitopes, SE) – аминокислотные последовательности из пяти общих аминокислот (QKRAA, QRRRA, RRRRA) в позициях 70-74 HLA-DRβ цепи [5]. Наличие *HLA-DRB1* аллелей, кодирующих SE, не только увеличивает риск развития ревматоидного артрита, но повышает вероятность раннего начала заболевания, более тяжёлого поражения костной ткани и выработку антител к циклическому цитруллинированному пептиду [6]. Среди европейских пациентов с ревматоидным артритом основными аллелями, кодирующими SE, являются *DRB1\*04:01*, *\*04:04*, *\*01:01*, *\*10:01*; у пациентов из Восточной Азии наиболее распространённым SE-кодирующим аллелем является *DRB1\*04:05*. Среди ин-

Частоты аллелей HLA класса I у русских Ростовской области

Аллель	Частота, доля	Аллель	Частота, доля	Аллель	Частота, доля
A*01:01:01:01	0,1079	B*08:01:01:02	0,0083	B*55:01:01:01	0,0104
A*01:01:01:03	0,0041	B*13:01:01:01	0,0021	B*56:01:01:03	0,0124
A*01:02:01:01	0,0021	B*13:02:01:01	0,0436	B*57:01:01:01	0,0228
A*01:03:01:02	0,0021	B*14:01:01:01	0,0021	B*57:02:01:01	0,0062
A*02:01:01:01	0,2697	B*14:02:01:01	0,0166	B*58:01:01:01	0,0083
A*02:01:01:02	0,0021	B*15:01:01:01	0,0373	B*73:01:01:01	0,0041
A*02:01:01:05	0,0021	B*15:01:01:04	0,0104	C*01:02:01:01	0,0539
A*02:01:01:08	0,0083	B*15:01:01:06	0,0021	C*01:02:01:28	0,0021
A*02:01:01:73	0,0021	B*15:01:01:21	0,0021	C*01:02:01:56	0,0021
A*02:01:01:226	0,0021	B*15:08:01:01	0,0021	C*02:02:02:01	0,0456
A*02:01:04	0,0021	B*15:09:01	0,0021	C*02:02:02:03	0,0124
A*02:02:01:01	0,0021	B*15:17:01:01	0,0083	C*03:02:02:01	0,0062
A*02:05:01:01	0,0041	B*15:18:01:02	0,0062	C*03:03:01:01	0,0353
A*02:06:01:01	0,0021	B*15:24:01	0,0021	C*03:04:01:01	0,0498
A*02:06:01:04	0,0021	B*18:01:01:01	0,0021	C*03:04:01:02	0,0104
A*02:07:01:01	0,0041	B*18:01:01:02	0,0913	C*04:01:01:01	0,0934
A*02:08:01	0,0021	B*27:02:01:01	0,0145	C*04:01:01:06	0,0290
A*02:17:02:01	0,0041	B*27:05:02:01	0,0373	C*04:03:01:01	0,0021
A*03:01:01:01	0,1058	B*27:05:03	0,0021	C*05:01:01:01	0,0021
A*03:01:01:05	0,0021	B*27:12:01:02	0,0021	C*05:01:01:02	0,0436
A*03:02:01:01	0,0041	B*27:14	0,0021	C*06:02:01:01	0,0871
A*11:01:01	0,0062	B*35:01:01:02	0,0353	C*06:02:01:02	0,0083
A*11:01:01:01	0,0373	B*35:01:01:51	0,0021	C*07:01:01	0,0021
A*23:01:01:01	0,0373	B*35:01:01:60	0,0021	C*07:01:01:01	0,1017
A*24:02:01:01	0,0851	B*35:02:01:01	0,0083	C*07:01:01:09	0,0021
A*24:02:01:04	0,0041	B*35:03:01:01	0,0270	C*07:01:02:01	0,0083
A*24:02:01:05	0,0062	B*35:08:01:01	0,0104	C*07:02:01:01	0,0249
A*25:01:01:01	0,0602	B*37:01:01:01	0,0145	C*07:02:01:03	0,0913
A*26:01:01:01	0,0373	B*38:01:01:01	0,0311	C*07:02:01:10	0,0021
A*26:08:01:01	0,0021	B*39:01:01:03	0,0228	C*07:04:01:01	0,0332
A*29:01:01:01	0,0021	B*39:06:02:01	0,0041	C*07:07	0,0021
A*29:02:01:01	0,0207	B*40:01:02:01	0,0394	C*08:01:01:01	0,0021
A*29:02:01:08	0,0021	B*40:02:01:01	0,0207	C*08:02:01:01	0,0166
A*30:01:01:01	0,0270	B*40:06:04:01	0,0021	C*08:02:01:02	0,0021
A*30:02:01:01	0,0021	B*41:01:01:01	0,0166	C*08:03:01:01	0,0021
A*31:01:02:01	0,0270	B*41:02:01:01	0,0104	C*12:02:02:01	0,0187
A*31:01:02:04	0,0021	B*44:02:01:01	0,0415	C*12:03:01:01	0,1079
A*32:01:01:01	0,0270	B*44:02:01:03	0,0124	C*14:02:01:01	0,0145
A*33:01:01:01	0,0104	B*44:03:01:01	0,0519	C*14:03:01:01	0,0021
A*33:03:01:01	0,0041	B*44:05:01:01	0,0062	C*15:02:01:01	0,0124
A*34:02:01:01	0,0021	B*44:27:01:01	0,0124	C*15:02:01:03	0,0021
A*66:01:01:01	0,0021	B*44:29	0,0021	C*15:04:01:01	0,0021
A*68:01:01:02	0,0124	B*46:01:01:01	0,0041	C*15:05:01:01	0,0041
A*68:01:02:01	0,0062	B*48:01:01:01	0,0062	C*15:05:02:01	0,0041
A*68:01:02:02	0,0207	B*49:01:01:01	0,0166	C*15:13:01:01	0,0021
A*68:02:01:01	0,0124	B*50:01:01:01	0,0083	C*16:01:01:01	0,0187
A*68:24	0,0041	B*51:01:01:01	0,0415	C*16:02:01:01	0,0041
A*69:01:01:01	0,0021	B*51:01:01:03	0,0083	C*16:04:01:01	0,0062
B*07:02:01:01	0,0954	B*51:07:01	0,0041	C*17:01:01:05	0,0104
B*07:02:01:02	0,0021	B*52:01:01:01	0,0021	C*17:03:01:01	0,0083
B*07:05:01:01	0,0041	B*52:01:01:02	0,0187	C*17:03:01:03	0,0021
B*08:01:01:01	0,0498	B*53:01:01:01	0,0041	C*18:02:01:01	0,0062

дейцев некоторых племен генетическим фактором риска развития тяжёлой формы заболевания является аллель *DRB1\*14:02*, кодирующий SE. Аллели *DRB1\*01:03*, *DRB1\*13:01*, *DRB1\*13:02*, *DRB1\*04:02*, как установле-

но, являются протективными в отношении развития ревматоидного артрита [6]. Важность этнической принадлежности для оценки ассоциации между риском развития ревматоидного артрита и вариантами *HLA-DRB1\*04*

и *HLA-DRB1\*13* подтверждены результатами метаанализа данных, полученных при обследовании представителей 24 популяций [7].

**Цель исследования** – сравнительный анализ полиморфизма генов главного комплекса гистосовместимости I и II классов с помощью метода секвенирования нового поколения.

**Материал и методы.** В исследование включена группа здоровых индивидуумов – 241 человек, русские (восточнославянский народ), проживающие в Ростовской области. Идентификация этнической принадлежности осуществлена на основании анкетных данных. Геномная ДНК выделена из ядродержащих клеток периферической крови с помощью наборов PROTRANS AGATHA Automated (Protrans, Германия) согласно инструкции производителя. Гены *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1* секвенированы методом NGS на платформе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора NGSgo (GenDx, Нидерланды). Полученные последовательности проанализированы с помощью программного обеспечения NGSengine версия 3.1.2

(GenDx, Нидерланды) и базы данных IPD-IMGT/HLA версия 3.53. Частоты HLA-аллелей и гаплотипов рассчитаны методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма с применением программы Arlequin версия 3.5 [8]. Сравнительный анализ частот HLA гаплотипов в популяциях выполнен с помощью точного теста Фишера и критерия  $\chi^2$ - квадрат Пирсона с применением программного обеспечения СТАТИСТИКА 10.

**Результаты.** В ходе исследования у русских Ростовской области выявлено 228 HLA аллелей, из них 156 аллелей I класса, 72 аллеля II класса. Максимальное количество аллельных вариантов определено при типировании гена *HLA-B* (62 аллеля), далее следуют *HLA-A* (48 аллелей), *-C* (46 аллелей), *-DRB1* (40 аллелей), *-DQB1* (32 аллеля). Наиболее распространённые аллели каждого HLA гена: *A\*02:01:01:01* (26,97%), *B\*07:02:01:01* (9,54%), *C\*12:03:01:01* (10,79%), *DRB1\*07:01:01:01* (13,90%), *DQB1\*03:01:01:02* (13,28%). Частоты аллелей HLA класса I представлены в табл. 1, аллелей HLA класса II – в табл. 2.

Таблица 2

Частоты аллелей HLA класса II у русских Ростовской области

Аллель	Частота, доля	Аллель	Частота, доля
<i>DRB1*01:01:01:01</i>	0,1120	<i>DRB1*15:02:01:02</i>	0,0187
<i>DRB1*01:02:01:01</i>	0,0104	<i>DRB1*15:02:02:01</i>	0,0021
<i>DRB1*03:01:01:01</i>	0,0560	<i>DRB1*15:03:01:01</i>	0,0041
<i>DRB1*04:01:01</i>	0,0021	<i>DRB1*16:01:01:01</i>	0,0394
<i>DRB1*04:01:01:01</i>	0,0436	<i>DQB1*02:01:01</i>	0,0021
<i>DRB1*04:02:01</i>	0,0166	<i>DQB1*02:01:01:01</i>	0,0560
<i>DRB1*04:03:01:01</i>	0,0062	<i>DQB1*02:02</i>	0,0041
<i>DRB1*04:04:01:02</i>	0,0187	<i>DQB1*02:02:01:01</i>	0,0975
<i>DRB1*04:05:01:01</i>	0,0104	<i>DQB1*02:02:01:02</i>	0,0083
<i>DRB1*04:07:01:01</i>	0,0021	<i>DQB1*02:02:01:03</i>	0,0021
<i>DRB1*04:08:01:01</i>	0,0083	<i>DQB1*03:01:01</i>	0,0062
<i>DRB1*07:01:01</i>	0,0041	<i>DQB1*03:01:01:01</i>	0,0270
<i>DRB1*07:01:01:01</i>	0,1390	<i>DQB1*03:01:01:02</i>	0,1328
<i>DRB1*08:01:01:01</i>	0,0498	<i>DQB1*03:01:01:05</i>	0,0166
<i>DRB1*08:03:02:01</i>	0,0021	<i>DQB1*03:01:01:06</i>	0,0187
<i>DRB1*08:04:01:01</i>	0,0062	<i>DQB1*03:01:01:19</i>	0,0021
<i>DRB1*09:01:02:01</i>	0,0145	<i>DQB1*03:02:01</i>	0,0041
<i>DRB1*10:01:01:01</i>	0,0145	<i>DQB1*03:02:01:01</i>	0,0726
<i>DRB1*11:01:01</i>	0,0021	<i>DQB1*03:02:01:11</i>	0,0021
<i>DRB1*11:01:01:01</i>	0,0622	<i>DQB1*03:03:02:01</i>	0,0311
<i>DRB1*11:03:01</i>	0,0062	<i>DQB1*03:03:02:02</i>	0,0124
<i>DRB1*11:04:01:01</i>	0,0519	<i>DQB1*03:04:01:02</i>	0,0041
<i>DRB1*12:01:01:01</i>	0,0207	<i>DQB1*04:02:01:01</i>	0,0498
<i>DRB1*13:01:01:01</i>	0,0705	<i>DQB1*04:02:01:06</i>	0,0062
<i>DRB1*13:02:01:01</i>	0,0083	<i>DQB1*05:01:01:01</i>	0,0104
<i>DRB1*13:02:01:02</i>	0,0332	<i>DQB1*05:01:01:02</i>	0,1120
<i>DRB1*13:03:01:01</i>	0,0332	<i>DQB1*05:01:01:05</i>	0,0166
<i>DRB1*13:05:01:01</i>	0,0021	<i>DQB1*05:02:01:01</i>	0,0436
<i>DRB1*13:15</i>	0,0021	<i>DQB1*05:03:01:01</i>	0,0228
<i>DRB1*14:01:01:01</i>	0,0083	<i>DQB1*06:01:01:01</i>	0,0228
<i>DRB1*14:04:01:01</i>	0,0021	<i>DQB1*06:02:01:01</i>	0,1037
<i>DRB1*14:05:01:01</i>	0,0021	<i>DQB1*06:02:01:31</i>	0,0041
<i>DRB1*14:07:01</i>	0,0021	<i>DQB1*06:03:01:01</i>	0,0685
<i>DRB1*14:12:01</i>	0,0021	<i>DQB1*06:03:01:16</i>	0,0021
<i>DRB1*14:54:01:01</i>	0,0083	<i>DQB1*06:04:01:01</i>	0,0290
<i>DRB1*15:01:01:01</i>	0,1017	<i>DQB1*06:09:01:01</i>	0,0083

Частоты гетерозигот в различных HLA локусах, наблюдаемые в обследованной популяции, сопоставлены с ожидаемыми (рассчитанными согласно закону Харди-Вайнберга) частотами. Наблюдаемые и ожи-

даемые величины не имели достоверных различий ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о соответствии распределения гетерозигот во всех локусах закону Харди-Вайнберга (табл. 3).

Таблица 3

Анализ соответствия распределения гетерозигот закону Харди-Вайнберга

Локус	Гетерозиготность		p	Стандартное отклонение
	Наблюдаемая частота	Ожидаемая частота		
HLA-A	0,88797	0,88735	0,08566	0,00009
HLA-B	0,92946	0,96205	0,18889	0,00009
HLA-C	0,92116	0,94000	0,29133	0,00016
HLA-DRB1	0,92531	0,93440	0,19571	0,00010
HLA-DQB1	0,89627	0,92895	0,13770	0,00015

В результате анализа у русских Ростовской области определены 355 HLA-A-B-C-DRB1-DQB1 гаплотипов, девять из которых имели частоту более 1,0%. Наиболее распространённым гаплотипом являлся *A\*03:01:01:01-B\*07:02:01:01-C\*07:02:01:03-DRB1\*15:01:01:01-DQB1\*06:02:01:01* (2,07%), далее следовали *A\*01:01:01:01-B\*08:01:01:01-*

*C\*07:01:01:01-DRB1\*03:01:01:01-DQB1\*02:01:01:01* (1,94%), *A\*02:01:01:01-B\*13:02:01:01-C\*06:02:01:01-DRB1\*07:01:01:01-DQB1\*02:02:01:01*, *A\*29:02:01:01-B\*44:03:01:01-C\*16:01:01:01-DRB1\*07:01:01:01-DQB1\*02:02:01:01* (1,66% каждый). HLA гаплотипы, наиболее часто встречающиеся в обследованной популяции (частота от 0,75% до 2,07%), представлены в табл. 4.

Таблица 4

Наиболее распространенные HLA-A-B-C-DRB1-DQB1 гаплотипы у русских Ростовской области

№ п/п	Гаплотип	Частота гаплотипа, доля	Стандартное отклонение
1	<i>A*03:01:01:01-B*07:02:01:01-C*07:02:01:03-DRB1*15:01:01:01-DQB1*06:02:01:01</i>	0,0207	0,0065
2	<i>A*01:01:01:01-B*08:01:01:01-C*07:01:01:01-DRB1*03:01:01:01-DQB1*02:01:01:01</i>	0,0194	0,0062
3	<i>A*02:01:01:01-B*13:02:01:01-C*06:02:01:01-DRB1*07:01:01:01-DQB1*02:02:01:01</i>	0,0166	0,0064
4	<i>A*29:02:01:01-B*44:03:01:01-C*16:01:01:01-DRB1*07:01:01:01-DQB1*02:02:01:01</i>	0,0166	0,0056
5	<i>A*02:01:01:01-B*44:27:01:01-C*07:04:01:01-DRB1*16:01:01:01-DQB1*05:02:01:01</i>	0,0124	0,0053
6	<i>A*23:01:01:01-B*44:03:01:01-C*04:01:01:01-DRB1*07:01:01:01-DQB1*02:02:01:01</i>	0,0124	0,0048
7	<i>A*02:01:01:01-B*18:01:01:02-C*07:01:01:01-DRB1*11:04:01:01-DQB1*03:01:01:02</i>	0,0104	0,0053
8	<i>A*30:01:01:01-B*13:02:01:01-C*06:02:01:01-DRB1*07:01:01:01-DQB1*02:02:01:01</i>	0,0104	0,0052
9	<i>A*02:01:01:01-B*40:01:02:01-C*03:04:01:01-DRB1*08:01:01:01-DQB1*04:02:01:01</i>	0,0104	0,0048
10	<i>A*02:01:01:01-B*52:01:01:02-C*12:02:02:01-DRB1*15:02:01:02-DQB1*06:01:01:01</i>	0,0083	0,0050
11	<i>A*02:01:01:01-B*18:01:01:02-C*12:03:01:01-DRB1*15:01:01:01-DQB1*06:02:01:01</i>	0,0083	0,0049
12	<i>A*03:01:01:01-B*35:03:01:01-C*04:01:01:01-DRB1*01:01:01:01-DQB1*05:01:01:02</i>	0,0083	0,0046
13	<i>A*25:01:01:01-B*18:01:01:02-C*12:03:01:01-DRB1*04:01:01:01-DQB1*03:02:01:01</i>	0,0083	0,0046
14	<i>A*26:01:01:01-B*38:01:01:01-C*12:03:01:01-DRB1*04:02:01:01-DQB1*03:02:01:01</i>	0,0083	0,0038
15	<i>A*02:01:01:01-B*07:02:01:01-C*07:02:01:03-DRB1*01:01:01:01-DQB1*05:01:01:02</i>	0,0076	0,0049
16	<i>A*03:01:01:01-B*08:01:01:01-C*07:01:01:01-DRB1*03:01:01:01-DQB1*02:01:01:01</i>	0,0075	0,0050

В связи с ограниченным количеством публикаций, отражающих частоты *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1* гаплотипов на уровне аллельного разрешения в русских популяциях, для проведения сравнительного анализа использованы данные исследования, посвященного иммуногенети-

ческим характеристикам русских Нижнего Новгорода [9-11]. Результаты сравнительного анализа частот гаплотипов, принадлежащих к числу наиболее распространенных (частота более 1%) у русских Ростовской области и/или русских Нижнего Новгорода представлены в табл. 5.

Таблица 5

Сравнительный анализ частот *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1* гаплотипов в двух русских популяциях

Гаплотип	Частота гаплотипа, %		p
	Русские-ростовчане, n=241	Русские-нижегородцы, n=1510	
<i>A*03:01:01:01-B*07:02:01:01-C*07:02:01:03-DRB1*15:01:01:01-DQB1*06:02:01:01</i>	2,07	2,51	0,82
<i>A*01:01:01:01-B*08:01:01:01-C*07:01:01:01-DRB1*03:01:01:01-DQB1*02:01:01:01</i>	1,94	4,53	0,08
<i>A*02:01:01:01-B*13:02:01:01-C*06:02:01:01-DRB1*07:01:01:01-DQB1*02:02:01:01</i>	1,66	1,55	0,78
<i>A*29:02:01:01-B*44:03:01:01-C*16:01:01:01-DRB1*07:01:01:01-DQB1*02:02:01:01</i>	1,66	0,298	0,016
<i>A*02:01:01:01-B*44:27:01:01-C*07:04:01:01-DRB1*16:01:01:01-DQB1*05:02:01:01</i>	1,24	0,76	0,43
<i>A*23:01:01:01-B*44:03:01:01-C*04:01:01:01-DRB1*07:01:01:01-DQB1*02:02:01:01</i>	1,24	0,82	0,45
<i>A*02:01:01:01-B*18:01:01:02-C*07:01:01:01-DRB1*11:04:01:01-DQB1*03:01:01:02</i>	1,04	0,70	0,43
<i>A*02:01:01:01-B*40:01:02:01-C*03:04:01:01-DRB1*08:01:01:01-DQB1*04:02:01:01</i>	1,04	0,26	0,06
<i>A*30:01:01:01-B*13:02:01:01-C*06:02:01:01-DRB1*07:01:01:01-DQB1*02:02:01:01</i>	1,04	1,02	0,73
<i>A*02:01:01:01-B*07:02:01:01-C*07:02:01:03-DRB1*15:01:01:01-DQB1*06:02:01</i>	0,41	2,93	0,015
<i>A*03:01:01:01-B*35:01:01:05-C*04:01:01:11-DRB1*01:01:01:01-DQB1*05:01</i>	0	2,39	-
<i>A*25:01:01:01-B*18:01:01:02/05-C*12:03:01:01-DRB1*15:01:01:01-DQB1*06:02:01</i>	0	1,18	-
<i>A*02:01:01:01-B*41:02:01:01/02-C*17:03:01:01-DRB1*13:03:01:01-DQB1*03:01:03:276N</i>	0,41	1,13	0,50

Примечание. -расчет значения p не производился в связи с отсутствием гаплотипа в одной из сравниваемых групп.

Установлено, что гаплотип *A\*29:02:01:01-B\*44:03:01:01-C\*16:01:01:01-DRB1\*07:01:01:01-DQB1\*02:02:01:01* значительно чаще встречается у русских-ростовчан; гаплотип *A\*02:01:01:01-B\*07:02:01:01-C\*07:02:01:03-DRB1\*15:01:01:01-DQB1\*06:02:01* более распространен у русских-нижегородцев. Гаплотип *A\*03:01:01:01-B\*35:01:01:05-C\*04:01:01:11-DRB1\*01:01:01:01-DQB1\*05:01* определен только у русских-нижегородцев; у русских-ростовчан встречается гаплотип *A\*03:01:01:01-B\*35:01:01:02-C\*04:01:01:01-DRB1\*01:01:01:01-DQB1\*05:01:01:02* (частота 0,62%). Аллели генов *HLA-B* и *HLA-C*, определяющие различия этих двух гаплотипов, отличаются нуклеотидными заменами в интронах. Гаплотип *A\*25:01:01:01-B\*18:01:01:02/05-C\*12:03:01:01-DRB1\*15:01:01:01-DQB1\*06:02:01*, распространенный у русских Нижнего Новгорода, не выявлен у обследованных русских-ростовчан.

**Обсуждение.** На территории Ростовской области проживает более 150 этнических групп, среди которых наиболее многочисленными являются русские (91,69%

населения), армяне (2,19%), турки (1,03%) [12]. Многонациональный состав населения, наличие русской этнословной группы казаков, поддерживавшей межэтнические браки из-за специфики образа жизни и бытового уклада, оказали влияние на формирование популяции русских Ростовской области [13]. Как показало исследование, выполненное нами ранее на основании данных HLA типирования низкого уровня разрешения, генетические дистанции между русскими-петербуржцами и русскими-ростовчанами несколько больше дистанций между русскими-петербуржцами и русскими-нижегородцами или русскими-москвичами [14]. Результаты работы подтверждают наличие иммуногенетических особенностей у русских Ростовской области. В частности, гаплотип *A\*29:02:01:01-B\*44:03:01:01-C\*16:01:01:01-DRB1\*07:01:01:01-DQB1\*02:02:01:01* характерен для русских-ростовчан и очень редко встречается у русских Нижнего Новгорода (1,66% против 0,298%;  $p=0,016$ ). Из аллелей, составляющих этот гаплотип, *A\*29:02:01:01* и *B\*44:03:01:01* имеют значимо большее распространение у русских Ростовской области. Частота аллеля *A\*29:02:01:01* у русских-ростов-

чан составляет 2,07% против 0,53% у русских-нижегородцев ( $p=0,02$ ). Частота аллеля  $B^*44:03:01:01$  насчитывает 5,19% против 0,63% у русских-нижегородцев ( $p<0,0001$ ). Полученные данные имеют значение не только для изучения этногенеза, но и для медицинских исследований.

Исследователями из Ростовской области отмечена корреляция между аллельной группой  $DRB1^*04$  и повышенным риском развития ревматоидного артрита, протективный эффект аллельной группы  $HLA-DRB1^*13$  [15]. Поскольку указанные группы объединяют различные HLA аллели, для более точного выделения генетических факторов риска и их использования в качестве критериев дифференциальной диагностики необходимо выполнить HLA типирование аллельного уровня разрешения группы больных ревматоидным артритом. Определение иммуногенетических факторов риска развития заболеваний базируется на сравнении частот HLA аллелей и гаплотипов в здоровой популяции и в группе пациентов с верифицированным диагнозом, принадлежащих к одной этнической группе. Полученные данные отражают иммуногенетический профиль здоровых лиц русской национальности проживающих в Ростовской области и могут быть использованы в качестве контрольных значений.

**Заключение.** С помощью метода секвенирования нового поколения впервые изучены частоты HLA аллелей и гаплотипов в популяции русских Ростовской области. Установленные иммуногенетические характеристики могут быть использованы для проведения медицинских, фармакогенетических, антропологических исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Сароянц Л.В. Полиморфизм генов иммунного ответа и его роль в противомикробной защите. *Иммунология*. 2013; 3: 32-144.
2. Robinson J., Barker D., Marsh S.G.E. 25 years of the IPD-IMGT/HLA Database. *HLA*. 2024; 103 (6): e15549. DOI: 10.1111/tan.15549.
3. Павлова И.Е., Кузьмич Е.В., Хамаганова Е.Г., Рудик Д.В., Кузьмина Е.П., Абдрахимова А.Р. Сравнительный анализ результатов типирования HLA-генов методом NGS с использованием различных платформ. *Медицинская иммунология*. 2024; 26(4): 217-26. DOI: 10.15789/1563-0625-CAO-16916.
4. Gonzalez-Galarza F.F., McCabe A., Melo dos Santos E.J., James Jones J., Takeshita L., Ortega-Rivera N.D. et al. Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. *Nucleic Acids Research*. 2020; 48(D1): D783-D788. DOI: 10.1093/nar/gkz1029.
5. Furukawa H., Oka S., Shimada K., Hashimoto A., Tohma S. Human leukocyte antigen polymorphisms and personalized medicine for rheumatoid arthritis. *J. Hum. Genet.* 2015; 60(11): 691-6. DOI: 10.1038/jhg.2015.36.
6. Liu B., Shao J., Fu R. Current research status of HLA in immune-related diseases. *Immun. Inflamm. Dis.* 2021; 9: 340-50. DOI: 10.1002/iid3.416.
7. Куранов А.Б., Болдырева М.Н., Момыналиев К.Т. Метаанализ ассоциаций HLA-DRB1 с ревматоидным артритом. *Иммунология*. 2017; 38(3): 140-3. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-3-140-143.
8. Arlequin: An Integrated Software for Population Genetics Data Analysis, ver. 3.5.2.2. Available at: <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/>.
9. Khamaganova E.G., Leonov E.A., Abdrakhimova A.R., Khizhinskiy S.P., Gaponova T.V., Savchenko V.G. HLA diversity in Russians revealed by next generation sequencing. *HLA*. 2021; 97(4): 326-7. DOI: 10.1111/tan.14227.
10. Хамаганова Е.Г., Леонов Е.А., Абдрахимова А.Р., Хижинский С.П., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. HLA-гаплотипы потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, исследованных методом секвенирования следующего поколения. *Трансфузиология*. 2021; 22(3): 196-211.
11. HLA haplotype freq search. Allele Frequency Net Database. Available at: <https://www.allelefrequencies.net/hla6003a.asp>.
12. Итоги Всероссийской переписи населения 2020 года. Т. 5. Национальный состав и владение языками. 2. Национальный состав населения Ростовской области. Доступно на: <https://61.rosstat.gov.ru/folder/57001>.
13. Кропачев С.А. Локальные группы русского этноса в конце XIX - первой четверти XX века: историко-демографическое исследование. *Известия Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. Серия «Историческая демография»*. 2023; 8(66): 34-9. DOI: 10.19110/1994-5655-2023-8-34-39.
14. Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н. Генетические дистанции между русскими различных регионов России и другими популяциями. *Медицинская иммунология*. 2024. Available at: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/2886>.
15. Ханов А.Г., Палухин С.И., Ищенко И.В., Кудинова Э.Е., Труфанова Т.И., Савченко О.А. и соавт. Типирование антигенов HLA-A, -B и гена DRB1 в клинической практике у пациентов ростовской популяции для ранней диагностики ревматоидного артрита. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022; 3(4): 61-9. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-61-69.

#### REFERENCES

1. Khaïtov R.M., Alexeev L.P., Boldyreva M.N., Saroyants L.V. Polymorphism of immune response genes and its protective role against infections. *Immunologiya*. 2013; 3: 32-144. (in Russian)
2. Robinson J., Barker D., Marsh S.G.E. 25 years of the IPD-IMGT/HLA Database. *HLA*. 2024; 103 (6): e15549. DOI: 10.1111/tan.15549.
3. Pavlova I.E., Kuz'mich E.V., Khamaganova E.G., Rudik D.V., Kuz'minova E.P., Abdrakhimova A.R. Comparative analyses of the results of HLA genes typing by NGS method using different platforms. *Meditsinskaya immunologiya*. 2024; 26(4): 217-26. DOI: 10.15789/1563-0625-CAO-16916. (in Russian)
4. Gonzalez-Galarza F.F., McCabe A., Melo dos Santos E.J., James Jones J., Takeshita L., Ortega-Rivera N.D. et al. Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. *Nucleic Acids Research*. 2020; 48(D1): D783-D788. DOI: 10.1093/nar/gkz1029.
5. Furukawa H., Oka S., Shimada K., Hashimoto A., Tohma S. Human leukocyte antigen polymorphisms and personalized medicine for rheumatoid arthritis. *J. Hum. Genet.* 2015; 60(11): 691-6. DOI: 10.1038/jhg.2015.36.
6. Liu B., Shao J., Fu R. Current research status of HLA in immune-related diseases. *Immun. Inflamm. Dis.* 2021; 9: 340-50. DOI: 10.1002/iid3.416.
7. Kuranov A.B., Boldyreva M.N., Momynaliev K.T. A meta-analysis of associations of HLA-DRB1 with rheumatoid arthritis. *Immunologiya*. 2017; 38(3): 140-3. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-3-140-143. (in Russian)
8. Arlequin: An Integrated Software for Population Genetics Data Analysis, ver. 3.5.2.2. Available at: <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/>.
9. Khamaganova E.G., Leonov E.A., Abdrakhimova A.R., Khizhinskiy S.P., Gaponova T.V., Savchenko V.G. HLA diversity in Russians revealed by next generation sequencing. *HLA*. 2021; 97(4): 326-7. DOI: 10.1111/tan.14227.
10. Khamaganova E.G., Leonov E.A., Abdrakhimova A.R., Khizhinsky S.P., Gaponova T.V., Savchenko V.G. HLA-haplotypes in potential hematopoietic stem cell donors of National Research Center for Hematology. *Transfuziologiya*. 2021; 22(3): 196-211. (in Russian)
11. HLA haplotype freq search. Allele Frequency Net Database. Available at: <https://www.allelefrequencies.net/hla6003a.asp>.
12. Results of the All-Russian Population Census 2020. T. 5. National composition and language proficiency. 2. National composition of the population of the Rostov region. Available at: <https://61.rosstat.gov>.

- ru/folder/57001. (in Russian)
13. Kropachev S.A. Local groups of the Russian ethnos at the end of the XIX-first quarter of the XX centuries: historical and demographic research. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra Ural'skogo otdeleniya Rossiyskoy Akademii Nauk. Seriya «Istoricheskaya demografiya»*. 2023; 8(66): 34-9. DOI: 10.19110/1994-5655-2023-8-34-39. (in Russian)
  14. Kuz'mich E.V., Pavlova I.E., Bubnova L.N. Genetic distances between Russians of different regions of Russia and other populations. *Meditinskaya immunologiya*; 2024. Available at: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/2886>. (in Russian)
  15. Khanov A.G., Palukhin S.I., Ishchenkova I.V., Kudinova E.E., Trufanova T.I., Savchenko O.A. et al. Typing of HLA-A, -B and DRB1 antigens in clinical practice in patients of the Rostov population for early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki*. 2022; 3(4): 61-9. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-61-69. (in Russian)