

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДИСТАНЦИИ МЕЖДУ РУССКИМИ РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ РОССИИ И ДРУГИМИ ПОПУЛЯЦИЯМИ

Кузьмич Е.В.¹, Павлова И.Е.¹, Бубнова Л.Н.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Главный комплекс гистосовместимости (HLA-система) является одной из наиболее полиморфных генетических систем человека. Распределение *HLA*-аллелей и гаплотипов отличается в пределах определенных этносов и географических регионов. В связи с влиянием внутренних и внешних факторов (значительная территория России, многонациональный состав населения, межэтнические контакты), русские популяции, сформировавшиеся в различных регионах нашей страны, могут иметь различия иммуногенетических характеристик. Целью настоящего исследования являлось определение генетических дистанций между русскими различных регионов России и другими российскими и мировыми популяциями. Согласно полученным данным, у русских, являющихся жителями Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода и Ростова-на-Дону, наблюдалось схожее распределение групп аллелей *HLA*-генов. Независимо от региона проживания, максимально распространенными у обследованных русских являлись общеевропейские *HLA*-гаплотипы *A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02* и *A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06*. Девять из десяти наиболее часто встречающихся *HLA*-гаплотипов у жителей Санкт-Петербурга и Нижнего Новгорода совпадали. Помимо упомянутых выше, к их числу относились: *A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*, *A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06*, *A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03*, *A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06*, *A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03*, *A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*. Гаплотип *A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03*, принадлежавший к числу десяти наиболее распространенных у русских-жителей Санкт-Петербурга, значительно реже определялся у русских-нижегородцев (частота 0,0119 против 0,0034, $p = 0,03$) и не был установлен у русских-ростовчан. Профиль *HLA*-гаплотипов, характерных для русских, проживающих в Ростове-на-Дону, имел более выраженные отличия. В частности, у русских-ростовчан к числу 16 *HLA*-гаплотипов, встречающихся с частотой более 0,01, принадлежали: *A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02*, *A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03*, *A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03*, *A*01-B*52-C*12-DRB1*15-DQB1*06*, *A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*27-C*02-*

Адрес для переписки:

Кузьмич Елена Витальевна
ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»
191024, Россия, Санкт-Петербург,
ул. 2-я Советская, 16.
Тел.: 8 (921) 912-52-07.
E-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Address for correspondence:

Elena V. Kuzmich
Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology,
Federal Medical and Biological Agency
16 2nd Sovetskaya St
St. Petersburg
191024 Russian Federation
Phone: +7 (921) 912-52-07.
E-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Образец цитирования:

Е.В. Кузьмич, И.Е. Павлова, Л.Н. Бубнова
«Генетические дистанции между русскими
различных регионов России и другими популяциями»
// Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3.
С. 519-530. doi: 10.15789/1563-0625-GDB-2886

© Кузьмич Е.В. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.V. Kuzmich, I.E. Pavlova, L.N. Bubnova "Genetic
distances between Russians from different country regions
and other populations of Russia", *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 3,
pp. 519-530.
doi: 10.15789/1563-0625-GDB-2886

© Kuzmich E.V. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-GDB-2886

*DRB1*01-DQB1*05, A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05.* Два из перечисленных гаплотипов (*A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03* и *A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05*) не были установлены у русских Нижнего Новгорода, частота остальных пяти гаплотипов у нижегородцев не достигала 0,01. У русских Санкт-Петербурга перечисленные выше гаплотипы ростовчан определялись с частотой менее 0,01. Статистически достоверные различия были выявлены только для гаплотипа *A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02* (частота 0,0246 против 0,0062, $p = 0,01$). Расчет генетических дистанций между популяциями показал, что наиболее близкими к русским, проживающим в Санкт-Петербурге, являются русские — жители Нижнего Новгорода, а также русские Москвы и белорусы. Генетическая дистанция между русскими-петербуржцами и русскими, проживающими в Ростове-на-Дону и Челябинской области, несколько больше. Сравнение генетических расстояний между представителями различных славянских популяций показало, что наиболее близки друг другу восточные (белорусы, русские) и западные (поляки, словаки, чехи) славяне. Популяции южных славян (сербы, хорваты, македонцы) являются более удаленными. Результаты выполненного исследования могут быть использованы для изучения процессов этногенеза, проведения научных исследований взаимосвязи HLA-генетических факторов с заболеваниями, а также применяться в практической деятельности регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: генетические дистанции, популяционные исследования, русские, филогенетическое дерево, HLA-гаплотипы, HLA-гены

GENETIC DISTANCES BETWEEN RUSSIANS FROM DIFFERENT COUNTRY REGIONS AND OTHER POPULATIONS OF RUSSIA

Kuzmich E.V.^a, Pavlova I.E.^a, Bubnova L.N.^{a, b}

^a Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The major histocompatibility antigen (HLA) complex is among the most polymorphic genetic systems in humans. The distribution of *HLA* alleles and haplotypes differs within ethnic groups and geographical regions. Russian populations evolving in different regions of Russia may have distinct immunogenetic characteristics due to the influence of internal and external factors (vast territories, multinational population, interethnic contacts). The aim of this study was to evaluate the genetic distances between Russians from different regions of Russia, and other populations. The results of this study show that the Russians living in St. Petersburg, Nizhny Novgorod and Rostov-on-Don had a similar distribution of *HLA* allele groups. The pan-European *HLA* haplotypes *A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02* and *A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06* were most common in Russians from all regions. When comparing 10 most common *HLA* haplotypes, nine of them were similar for the residents of St. Petersburg and Nizhny Novgorod. In addition, we have registered the following haplotypes: *A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*, *A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06*, *A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03*, *A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06*, *A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03*, *A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*. The *A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03* haplotype was one of the most common among Russians of St. Petersburg, but its frequency was less in Russians from Nizhny Novgorod (0.0119 vs. 0.0034, $p = 0.03$) and it was not found among Russians of Rostov-on-Don. The residents of Rostov-on-Don had the more significant differences of *HLA* haplotype profile. In particular, the following *HLA* haplotypes were among the most common in Russians living in Rostov-on-Don: *A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02*, *A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03*, *A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03*, *A*01-B*52-C*12-DRB1*15-DQB1*06*, *A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*27-C*02-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05*. Two of these haplotypes (*A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03* and *A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05*) were not detected in Russians of Nizhny Novgorod, the frequency of other haplotypes was < 0.01 . Frequency of these haplotypes in Russians of St. Petersburg was also less than 0.01. The haplotype *A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02* was less common in Russians of St. Petersburg (0.0246 vs. 0.0062, $p = 0.01$). An analysis of genetic distances between populations showed that Russians of Nizhny Novgorod, as well as Russian residents of Moscow and Belarus were the closest

to Russians living in St. Petersburg. The genetic distance between Russians living in St. Petersburg and the residents of Rostov-on-Don and Chelyabinsk Region is a bit greater. Comparison of genetic distances between the various Slavic populations showed that the Eastern (Belarusians, Russians) and Western (Poles, Slovaks, Czechs) Slavs are closest to each other. The Southern Slavic folks (Serbs, Croats, Macedonians) are more genetically remote. The results of present research can be used to study the processes of ethnogenesis, searching for associations between *HLA* and diseases, and also being applied in practical activities of hematopoietic stem cell donor registries.

Keywords: genetic distances, population studies, Russians, HLA haplotypes, HLA genes, phylogenetic tree

Введение

Главный комплекс гистосовместимости (HLA-система) является одной из наиболее полиморфных генетических систем человека. Аллельное разнообразие и кодоминантный характер наследования *HLA*-генов предполагают возможность образования более 10 млрд уникальных *HLA*-гаплотипов [2]. *HLA*-генетический полиморфизм, сформировавшийся в процессе эволюционного развития, обеспечивает защиту человечества от воздействия разнообразных, обладающих высоким мутационным потенциалом патогенов, но в то же время является причиной иммунных осложнений, возникающих после трансплантации аллогенных клеток, тканей и органов.

Известно, что распределение *HLA*-аллелей и гаплотипов различается в пределах определенных этносов и географических регионов [3]. Исследования в области популяционной иммуногенетики способствуют пониманию процессов этногенеза, выявлению иммуногенетических маркеров различных заболеваний, а также решению задачи наиболее рационального поиска доноров для проведения аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток.

Российская Федерация – многонациональное государство, основной этнической группой которого являются русские. В настоящее время численность русских составляет более 111 016 млн человек (около 80% населения страны) [1]. В связи с влиянием внутренних и внешних факторов (значительная территория нашей страны, многонациональный состав населения, межэтнические контакты), русские популяции, сформировавшиеся в различных регионах России, могут иметь различия иммуногенетических характеристик.

Целью нашего исследования являлось определение генетических дистанций между популяциями русских различных регионов России, а также другими российскими и мировыми популяциями.

Материалы и методы

В исследование включены лица, являющиеся русскими согласно самоопределению, проживающие в Санкт-Петербурге (1563 человека),

Нижегородской области (725 человек) и Ростове-на-Дону (183 человека). Медиана возраста обследованных лиц составила: петербуржцы – 32 года, нижегородцы – 36 лет, ростовчане – 34,5 года. Соотношение по половому признаку: петербуржцы – 808 (51,7%) женщин, 755 (48,3%) мужчин; нижегородцы – 211 (29,1%) женщин, 514 (70,9%) мужчин; ростовчане – 111 (60,7%) женщин, 72 (39,3%) мужчины. Согласие на проведение иммуногенетического обследования (*HLA*-типирование) получено на этапе забора биологического материала (образцы периферической крови). *HLA*-типирование базового уровня разрешения выполнено методами полимеразной цепной реакции с использованием сиквенса-специфичных праймеров (наборы производства Protrans, Германия) и полимеразной цепной реакции с использованием сиквенса-специфичных олигонуклеотидных проб (наборы производства BAG Health Care, Германия).

При расчете генетических дистанций использованы данные о частотах групп аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-DRB1* в российских и мировых популяциях, представленные в международной базе данных The Allele Frequency Net Database (AFND) (<http://www.allelefrequencies.net>) и научных публикациях [4, 5, 8, 9, 10, 14, 15]. Популяции, включенные в сравнительный анализ (в скобках указаны автор и год исследования): Москва 2 (Lebedeva L., 2009); Южный Урал, русские (Suslova T., 2007); Северная Осетия (Kuzminova E., 2017); Россия, татары (Loginova M., Paramonov I., 2012); Россия, тыва 2 (Begovich A., 2000); Улан-Удэ, буряты (Павлова И.Е., 2022); Южный Урал, башкиры (Suslova T., 2007); Республика Беларусь, белорусы (Бубнова Л.Н., 2023); Хорватия 3 (Zunec R., Grubic Z., 2014); Сербия (Andric Z., 2007); Македония (Meri K., 2017); Словакия 2 (Kukon M., 2013); Польша 3 (Sipak-Szmigiel O., 2008); Чешская Республика (Czech National Marrow Donors Registry, 2014); Финляндия (Wennerstrom A., 2013); Армения, Ереван (Matevosyan L., 2011); Германия (Seidl Ch., 2005); Китай, провинция Гуандун (Wang W., 2006); Монголия, халха 2 (Tsuji K., 1995); Турция 2 (Arnaiz-

Villena A., 1999); Южная Корея 8 (Yoon J.H., 2009), Япония 2 (Hashimoto M., 1995).

Статистическая обработка результатов: частоты групп *HLA*-аллелей и гаплотипов, соответствие наблюдаемого распределения закону Харди–Вайнберга определяли с помощью программы Arlequin 3.5 с применением алгоритма максимизации ожидания [6]. Оценка различий частот групп *HLA*-аллелей и гаплотипов осуществлена непараметрическими статистическими методами с помощью программы Epi Info 7.2 [7]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Определение генетических дистанций между популяциями методом Нея и построение дендрограммы выполнены с помощью программы Phylip 3.69 [11, 13]. Для визуализации применена программа Unipro UGENE 33.0 [12].

Результаты

Группы аллелей генов *HLA* класса I

Независимо от региона проживания у обследованных русских наиболее часто определялись следующие группы аллелей гена *HLA-A*: *A*02*, *A*03*, *A*01*, *A*24* (табл. 1). Значимые различия частот групп аллелей гена *HLA-A* в сравниваемых группах не были выявлены. Отмечалась тенденция к большей распространенности группы *A*23* у русских, проживающих в Ростове-на-Дону, по сравнению с жителями Санкт-Петербурга (0,0410 против 0,0198, $p = 0,06$).

Наиболее распространенными группами аллелей гена *HLA-B* у русских, проживающих в Санкт-Петербурге и Нижнем Новгороде, являлись: *B*07* и *B*35* (табл. 2). У русских, проживающих в Ростове-на-Дону, с наибольшей частотой

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТЫ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА *HLA-A* У РУССКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

TABLE 1. FREQUENCIES OF *HLA-A* GENE ALLELE GROUPS IN RUSSIANS LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIA

Группа аллелей <i>HLA-A</i> Group of <i>HLA-A</i> alleles	Санкт-Петербург (1) Saint Petersburg (1)	Нижний Новгород (2) Nizhny Novgorod (2)		Ростов-на-Дону (3) Rostov-on-Don (3)	
	Частота Frequency	Частота Frequency	$p_{1,2}$	Частота Frequency	$p_{1,3}$
01	0,1193	0,1152	0,89	0,1202	0,90
02	0,3183	0,3138	0,88	0,3115	0,87
03	0,1481	0,1531	0,75	0,1230	0,44
11	0,0582	0,0503	0,43	0,0656	0,62
23	0,0198	0,0200	0,87	0,0410	0,06
24	0,1068	0,1021	0,77	0,0710	0,16
25	0,0416	0,0483	0,51	0,0519	0,56
26	0,0403	0,0434	0,82	0,0464	0,84
29	0,0106	0,0103	1,00	0,0191	0,46
30	0,0192	0,0234	0,53	0,0246	0,41
31	0,0221	0,0262	0,56	0,0219	1,00
32	0,0272	0,0324	0,59	0,0328	0,64
33	0,0208	0,0241	0,76	0,0246	0,59
34	0,0003	0	—	0	—
36	0,0006	0	—	0	—
66	0,0067	0,0055	1,00	0,0082	0,36
68	0,0387	0,0310	0,40	0,0383	1,00
69	0,0006	0,0007	0,53	0	—
74	0,0006	0	—	0	—

Примечание. «—» — значение p не определялось.

Note. “—”, the value of p was not determined.

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТЫ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА *HLA-B* У РУССКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

TABLE 2. FREQUENCIES OF *HLA-B* GENE ALLELE GROUPS IN RUSSIANS LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIA

Группа аллелей <i>HLA-B</i> Group of <i>HLA-B</i> alleles	Санкт-Петербург (1) Saint Petersburg (1)	Нижний Новгород (2) Nizhny Novgorod (2)		Ростов-на-Дону (3) Rostov-on-Don (3)	
	Частота Frequency	Частота Frequency	$P_{1,2}$	Частота Frequency	$P_{1,3}$
07	0,1296	0,1366	0,69	0,1120	0,48
08	0,0611	0,0621	0,93	0,0738	0,42
13	0,0601	0,0593	1,00	0,0328	0,18
14	0,0253	0,0290	0,68	0,0355	0,62
15	0,0723	0,0703	0,93	0,0454	0,17
18	0,0736	0,0752	0,86	0,0820	0,66
27	0,0483	0,0531	0,68	0,0628	0,50
35	0,1177	0,0959	0,15	0,1066	0,81
37	0,0131	0,0097	0,68	0,0054	0,72
38	0,0365	0,0372	0,91	0,0437	0,54
39	0,0237	0,0248	0,88	0,0164	0,79
40	0,0537	0,0703	0,13	0,0410	0,73
41	0,0256	0,0303	0,49	0,0328	0,62
42	0	0,0007	—	0,0027	—
44	0,1027	0,0793	0,07	0,1148	0,61
45	0,0016	0	—	0,0027	1,00
46	0,0006	0,0007	0,53	0,0055	0,20
47	0,0016	0,0007	1,00	0,0082	0,09
48	0,0054	0,0041	1,00	0,0082	0,28
49	0,0122	0,0117	1,00	0,0191	0,50
50	0,0090	0,0103	0,82	0,0137	0,41
51	0,0534	0,0441	0,41	0,0574	0,73
52	0,0186	0,0193	0,87	0,0246	0,39
53	0,0010	0,0021	0,60	0	—
54	0,0003	0,0007	0,32	0	—
55	0,0070	0,0103	0,61	0,0082	0,64
56	0,0096	0,0159	0,15	0,0082	0,70
57	0,0272	0,0317	0,59	0,0273	1,00
58	0,0090	0,0131	0,50	0,0082	0,68
73	0,0003	0,0014	0,32	0	—

определялись группы *B*44* и *B*07*. Статистически значимые различия частот групп аллелей гена *HLA-B* в сравниваемых группах не были установлены. Отмечалась тенденция к меньшей распространенности группы *B*44* у нижегородцев по

сравнению с петербуржцами (частота 0,0793 против 0,1027, $p = 0,07$).

Наиболее высокочастотными группами аллелей гена *HLA-C* у русских, независимо от места проживания, являлись: *C*07* и *C*04* (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТЫ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА *HLA-C* У РУССКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

TABLE 3. FREQUENCIES OF *HLA-C* GENE ALLELE GROUPS IN RUSSIANS LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIA

Группа аллелей <i>HLA-C</i> Group of <i>HLA-C</i> alleles	Санкт- Петербург (1) Saint Petersburg (1)	Нижний Новгород (2) Nizhny Novgorod (2)		Ростов-на-Дону (3) Rostov-on-Don (3)	
	Частота Frequency	Частота Frequency	$p_{1,2}$	Частота Frequency	$p_{1,3}$
01	0,0365	0,0531	0,09	0,0492	0,41
02	0,0640	0,0607	0,85	0,0765	0,53
03	0,1104	0,1193	0,57	0,0820	0,26
04	0,1344	0,1234	0,46	0,1421	0,73
05	0,0425	0,0393	0,74	0,0246	0,43
06	0,1171	0,1069	0,53	0,0929	0,39
07	0,2754	0,2862	0,62	0,2705	1,00
08	0,0301	0,0324	0,90	0,0437	0,37
12	0,1184	0,1110	0,62	0,1339	0,47
14	0,0093	0,0090	1,00	0,0164	0,43
15	0,0240	0,0166	0,28	0,0219	1,00
16	0,0132	0,0117	0,69	0,0164	0,73
17	0,0246	0,0303	0,40	0,0301	0,45
18	0,0003	0	—	0	—

ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТЫ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА *HLA-DRB1* У РУССКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

TABLE 4. FREQUENCIES OF *HLA-DRB1* GENE ALLELE GROUPS IN RUSSIANS LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIA

Группа аллелей <i>HLA-DRB1</i> Group of <i>HLA-DRB1</i> alleles	Санкт- Петербург (1) Saint Petersburg (1)	Нижний Новгород (2) Nizhny Novgorod (2)		Ростов-на-Дону (3) Rostov-on-Don (3)	
	Частота Frequency	Частота Frequency	$p_{1,2}$	Частота Frequency	$p_{1,3}$
01	0,1296	0,1441	0,39	0,1284	1,00
03	0,0749	0,0807	0,61	0,0874	0,56
04	0,1132	0,1069	0,72	0,1066	1,00
07	0,1366	0,1276	0,60	0,1503	0,57
08	0,0397	0,0359	0,73	0,0246	0,54
09	0,0128	0,0221	0,11	0,0082	1,00
10	0,0083	0,0110	0,64	0,0109	0,67
11	0,1264	0,1207	0,79	0,1339	0,73
12	0,0266	0,0207	0,47	0,0109	0,31
13	0,1257	0,1366	0,46	0,1421	0,56
14	0,0186	0,0255	0,34	0,0109	0,76
15	0,1449	0,1324	0,48	0,1366	0,82

ТАБЛИЦА 5. ЧАСТОТЫ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА *HLA-DQB1* У РУССКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

TABLE 5. FREQUENCIES OF *HLA-DQB1* GENE ALLELE GROUPS IN RUSSIANS LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIA

Группа аллелей <i>HLA-DQB1</i> Group of <i>HLA-DQB1</i> alleles	Санкт-Петербург (1) Saint Petersburg (1)	Нижний Новгород (2) Nizhny Novgorod (2)		Ростов-на-Дону (3) Rostov-on-Don (3)	
	Частота Frequency	Частота Frequency	$P_{1,2}$	Частота Frequency	$P_{1,3}$
02	0,1811	0,1738	0,72	0,1858	0,84
03	0,3493	0,3490	1,00	0,3552	0,87
04	0,0368	0,0317	0,55	0,0191	0,20
05	0,2038	0,2179	0,47	0,2077	0,92
06	0,2290	0,2276	0,96	0,2322	1,00

ТАБЛИЦА 6. ЧАСТОТЫ *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-ГАПЛОТИПОВ У РУССКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

TABLE 6. FREQUENCIES OF *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1* HAPLOTYPES IN RUSSIANS LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIA

<i>HLA</i> -гаплотип <i>HLA</i> haplotype	Санкт-Петербург (1) Saint Petersburg (1)	Нижний Новгород (2) Nizhny Novgorod (2)		Ростов-на-Дону (3) Rostov-on-Don (3)	
	Частота Frequency	Частота Frequency	$P_{1,2}$	Частота Frequency	$P_{1,3}$
<i>A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02</i>	0,0387	0,0443	0,57	0,0437	0,69
<i>A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06</i>	0,0298	0,0325	0,70	0,0219	0,82
<i>A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02</i>	0,0241	0,0199	0,55	н / n	—
<i>A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05</i>	0,0225	0,0248	0,77	0,0216	1,00
<i>A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06</i>	0,0212	0,0197	0,87	0,0211	1,00
<i>A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03</i>	0,0127	0,0094	0,68	0,0137	0,73
<i>A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03</i>	0,0119	0,0034	0,03	н / n	—
<i>A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06</i>	0,0115	0,0095	0,83	0,0191	0,48
<i>A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03</i>	0,0112	0,0115	1,00	0,0164	0,48
<i>A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02</i>	0,0097	0,0097	1,00	0,0137	0,43
<i>A*33-B*14-C*08-DRB1*01-DQB1*05</i>	0,0064	0,0103	0,44	0,0164	0,15
<i>A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02</i>	0,0062	0,0082	0,60	0,0246	0,01
<i>A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03</i>	0,0049	0,0052	1,00	0,0137	0,10
<i>A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03</i>	0,0048	н / n	—	0,0109	0,28
<i>A*01-B*52-C*12-DRB1*15-DQB1*06</i>	0,0025	0,0041	0,69	0,0109	0,12
<i>A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05</i>	0,0092	0,0022	0,11	0,0109	0,68
<i>A*02-B*27-C*02-DRB1*01-DQB1*05</i>	0,0078	0,0073	1,00	0,0109	0,65
<i>A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05</i>	0,0015	н / n	—	0,0109	0,06

Примечание. н – *HLA*-гаплотип не выявлен в обследованной группе.

Note. n, *HLA* haplotype was not detected in the examined group.

Достоверные различия частот групп аллелей гена *HLA-C* в обследованных когортах не были выявлены. Отмечалась тенденция к большей частоте группы *C*01* у нижегородцев по сравнению с петербуржцами (0,0531 против 0,0365, $p = 0,09$).

Группы аллелей генов *HLA* класса II

Наиболее распространенными группами аллелей гена *HLA-DRB1* у русских, проживающих в Санкт-Петербурге, являлись: *DRB1*15*, *DRB1*07*, *DRB1*01* (табл. 4). Наиболее характерными группами аллелей гена *HLA-DRB1* для нижегородцев были *DRB1*01*, *DRB1*13*, *DRB1*15*. У русских, проживающих в Ростове-на-Дону, с наибольшей частотой определялись группы *DRB1*07*, *DRB1*15*, *DRB1*11*. Статистически значимые различия частот групп аллелей гена *HLA-DRB1* в сравниваемых когортах не наблюдались.

Во всех обследованных популяциях русских с максимальной частотой определялись группы аллелей *DQB1*03* и *DQB1*06* (табл. 5). Существен-

ные различия частот групп аллелей гена *HLA-DQB1* в сравниваемых когортах не установлены.

Распределение *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-гаплотипов

У русских, проживающих в Санкт-Петербурге, определены 1126 *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-гаплотипов, частота девяти из них составила более 1%. У русских-жителей Нижнего Новгорода установлен 621 гаплотип, частота семи гаплотипов превышала 1%. У русских, являющихся жителями Ростова-на-Дону, определены 228 *HLA*-гаплотипов, частота шестнадцати из них составила более 1% (табл. 6).

На основании частот групп аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-DRB1* выполнен расчет генетических дистанций между русскими и другими популяциями, указанными в разделе «Материалы и методы» (табл. 7).

Результаты расчета генетических дистанций использованы для построения филогенетического дерева (рис. 1).

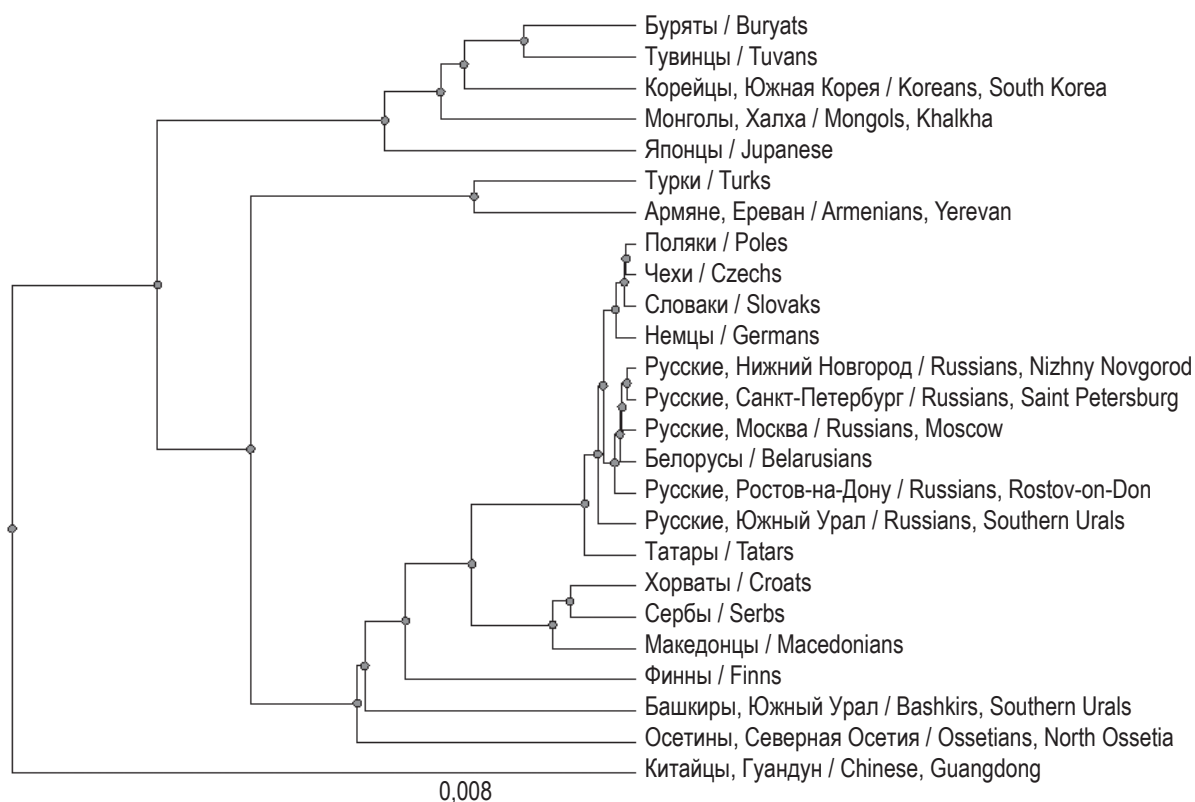


Рисунок 1. Филогенетическое дерево, построенное на основе частот групп аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-DRB1* у русских и представителей других популяций

Примечание. По оси абсцисс – генетическая дистанция; по оси ординат – популяции, включенные в анализ генетических дистанций.

Figure 1. Phylogenetic tree built on the basis of the frequencies of *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-DRB1* allele groups in Russians and representatives of other populations

Note. The abscissa is the genetic distance; the ordinate is the populations included in the analysis of genetic distances.

ТАБЛИЦА 7. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДИСТАНЦИИ МЕЖДУ ПОПУЛЯЦИЯМИ, ВКЛЮЧЕННЫМИ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 7. GENETIC DISTANCES BETWEEN POPULATIONS INCLUDED IN THE STUDY

Популяционная группа Population group	Генетическая дистанция Genetic distance
Русские, Санкт-Петербург / Russians, Saint Petersburg	0,000000
Русские, Нижний Новгород / Russians, Nizhny Novgorod	0,003773
Русские, Москва / Russians, Moscow	0,005047
Белорусы / Belarusians	0,005689
Русские, Ростов-на-Дону / Russians, Rostov-on-Don	0,010002
Поляки / Poles	0,012772
Русские, Южный Урал / Russians, Southern Urals	0,013356
Немцы / Germans	0,013577
Чехи / Czechs	0,015895
Татары / Tatars	0,016583
Словаки / Slovaks	0,018934
Сербы / Serbs	0,070194
Македонцы / Macedonians	0,073189
Финны / Finns	0,076768
Хорваты / Croats	0,078995
Башкиры, Южный Урал / Bashkirs, Southern Urals	0,093938
Осетины, Северная Осетия / Ossetians, North Ossetia	0,120328
Буряты / Buryats	0,144612
Тувинцы / Tuvans	0,148771
Армяне, Ереван / Armenians, Yerevan	0,156337
Турки / Turks	0,210742
Корейцы, Южная Корея / Koreans, South Korea	0,225056
Монголы, Халха / Mongols, Khalkha	0,226365
Китайцы, Гуандун / Chinese, Guangdong	0,356633
Японцы / Japanese	0,385975

Как демонстрирует дендрограмма (рис. 1), минимальная генетическая дистанция наблюдалась между русскими Санкт-Петербурга и Нижнего Новгорода. К русским Санкт-Петербурга были также близки русские Москвы и белорусы.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования демонстрируют схожее распределение групп аллелей *HLA*-генов в популяциях русских, проживающих в различных регионах Российской Федерации.

В процессе анализа данных достоверные различия частот групп аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *DQB1* не были установлены, но наблюдалась тенденция к повышению частоты группы *A*23* у русских, проживающих в Ростове-на-Дону, по сравнению с жителями Санкт-Петербурга (0,0410 против 0,0198, $p = 0,06$), а также тенденция к увеличению частоты группы *C*01* (0,0531 против 0,0365, $p = 0,09$) и снижению частоты группы *B*44* у нижегородцев.

по сравнению с петербуржцами (0,0793 против 0,1027, $p = 0,07$).

Количество *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-гаплотипов, определенное в популяциях русских различных регионов России, различалось (Санкт-Петербург — 1126, Нижний Новгород — 621, Ростов-на-Дону — 228). Из общего числа *HLA*-гаплотипов, установленных у русских Санкт-Петербурга, 9 (0,8%) являлись высокочастотными, т. е. встречались с частотой более 0,01. У русских, проживающих в Нижнем Новгороде, к числу высокочастотных принадлежали 7 (1,1%) *HLA*-гаплотипов, у русских-жителей Ростова-на-Дону — 16 (7%) гаплотипов. Различное число установленных гаплотипов, а также доля высокочастотных из них у русских различных регионов, вероятно, объясняется неравнозначной численностью обследованных групп.

Анализ профиля *HLA*-гаплотипов позволил установить, что, независимо от региона проживания, максимально распространенными у обследованных русских были характерные для представителей большинства европейских популяций *HLA*-гаплотипы *A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02* и *A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06* [8].

Девять из десяти наиболее часто встречающихся *HLA*-гаплотипов у жителей Санкт-Петербурга и Нижнего Новгорода совпадали. Помимо упомянутых выше, к их числу относились: *A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*, *A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06*, *A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03*, *A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06*, *A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03*, *A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*. Гаплотип *A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03*, принадлежавший к числу десяти наиболее распространенных у русских — жителей Санкт-Петербурга, значительно реже определялся у русских-нижегородцев (частота 0,0119 против 0,0034, $p = 0,03$) и не был установлен у русских-ростовчан. Согласно опубликованным данным, этот гаплотип относится к числу пятнадцати наиболее распространенных у русских, проживающих в Челябинской области [5].

Профиль *HLA*-гаплотипов, наиболее часто встречающихся у русских, проживающих в Ростове-на-Дону, имел более выраженные отличия. В частности, у русских-ростовчан к числу 16 *HLA*-гаплотипов, встречающихся с частотой более 0,01, принадлежали: *A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02*, *A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03*, *A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03*, *A*01-B*52-C*12-DRB1*15-DQB1*06*, *A*11-B*35-*

*C*04-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*27-C*02-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05*. Два из перечисленных гаплотипов (*A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03* и *A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05*) не были установлены у русских Нижнего Новгорода, частота остальных пяти гаплотипов у нижегородцев не достигала 0,01. У русских Санкт-Петербурга перечисленные выше гаплотипы ростовчан определялись с частотой менее 0,01. Однако статистически достоверные различия были выявлены только для гаплотипа *A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02* (частота 0,0246 против 0,0062, $p = 0,01$). Согласно данным популяционных исследований, этот гаплотип распространен среди жителей Косово (частота 0,0242) [8].

Помимо указанных отличий, у обследованных ростовчан не был выявлен гаплотип *A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*, представленный с высокой частотой у русских различных регионов России: Санкт-Петербург, Нижний Новгород, Челябинская область [5, 8].

Определение генетических дистанций между русскими различных регионов России и другими популяциями позволило сделать следующие заключения: наиболее близкими к русским, проживающим в Санкт-Петербурге, являются русские-жители Нижнего Новгорода, а также русские Москвы и белорусы. Генетическая дистанция между русскими-петербуржцами и русскими, проживающими в Ростове-на-Дону и Челябинской области, несколько больше. Сравнение генетических расстояний между представителями различных славянских популяций показало, что наиболее близки друг другу восточные (белорусы, русские) и западные славяне (поляки, словаки, чехи). Популяции южных славян (сербы, хорваты, македонцы) являются более удаленными. Максимальная генетическая дистанция обоснованно наблюдается между представителями восточных славян и жителями Восточной Азии (Японии и Китая).

Заключение

Данные, полученные в результате настоящего исследования, могут быть использованы для изучения процессов этногенеза, проведения научных исследований взаимосвязи *HLA*-генетических факторов с заболеваниями, а также применяться в практической деятельности регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток.

Список литературы / References

1. Об итогах Всероссийской переписи населения 2010 года. 6. Национальный состав и владение языками, гражданство. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/results.html. (Дата обращения 15.05.2023). [On the results of the All-Russian Population Census 2010. 6. National composition and language proficiency, citizenship. [Electronic resource]. Available at: https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/results.html. (Date of access May 15, 2023).
2. Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Рыжневина Ю.Е., Беляева Е.В., Беркос А.С., Моисеева Л.М., Ерохина Л.В., Бакай В.В., Чечеткин А.В., Бубнова Л.Н. Иммуногенетическая характеристика доноров крови г. Санкт-Петербурга, выразивших свое согласие стать донорами гемопоэтических стволовых клеток // Трансфузиология, 2017. Т. 18, № 2. С. 31-40. [Pavlova I.E., Glazanova T.V., Ryzhevina U.E., Belyaeva E.V., Berkos A.S., Moiseeva L.M., Erochina L.V., Bakay V.V., Chechetkin A.V., Bubnova L.N. Immunogenetic characteristics of blood donors in St.-Petersburg, who expressed their agreement to become Hematopoietic stem cells donors. *Transfuziologiya = Transfusiology*, 2017, Vol. 18, no. 2, pp. 31-40. (In Russ.)]
3. Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Рыжневина Ю.Е., Кузнецов К.В., Петровская М.Н., Кузнецов С.И., Воронова И.В., Беляева Е.В., Розанова О.Е., Беркос А.С., Моисеева Л.М., Ерохина Л.В., Бакай В.В., Чечеткин А.В., Бубнова Л.Н. Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток Поволжья // Трансфузиология, 2018. Т. 19, № 3. С. 25-38. [Pavlova I.E., Glazanova T.V., Ryzhevina Yu.E., Kuznetsov K.V., Petrovskaya M.N., Kuznetsov A.I., Voronova I.V., Belyaeva E.V., Rozanova O.E., Berkos A.S., Moiseeva L.M., Erokhina L.V., Bakay V.V., Chechetkin A.V., Bubnova L.N. Immunogenetic characteristics of potential donors of hematopoietic stem cells in the Volga region. *Transfuziologiya = Transfusiology*, 2018, Vol. 19, no. 3, pp. 25-38. (In Russ.)]
4. Павлова И.Е., Кузьмич Е.В., Терентьева М.А., Бубнова Л.Н. Вклад отдельной этнической группы из числа коренных народов Сибири в генетическое разнообразие пула доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России // Трансфузиология, 2022. Т. 23, № 3. С. 260-269. [Pavlova I.E., Kuzmich E.V., Terentyeva M.A., Bubnova L.N. The contribution of a separate indigenous ethnic group of Siberia to the genetic diversity of potential hematopoietic stem cell donors pool of the registry of Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medico-Biological Agency. *Transfuziologiya = Transfusiology*, 2022, Vol. 23, no. 3, pp. 260-269. (In Russ.)]
5. Суслова Т.А., Вавилов М.Н., Шашкевич Д.С., Беляева С.В., Хромова Е.Б., Евдокимов А.В., Горелова А.К., Бурмистрова А.Л. Иммуногенетический профиль (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-QB1) популяции русских Челябинской области // Гематология и трансфузиология, 2015. Т. 60, №3. С. 28-35. [Suslova T.A., Vavilov M.N., Stashkevich D.S., Belyaeva S.V., Khromova E.B., Evdokimov A.V., Gorelova A.K., Burmistrova A.L. Immunogenetic profile (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-QB1) of the Russian population in Chelyabinsk region. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*, 2015, Vol. 60, no. 3, pp. 28-35. (In Russ.)]
6. Arlequin: An Integrated Software for Population Genetics Data Analysis [cmpg.unibe.ch]. Arlequin ver. 3.5.2.2 [released on 02.08.2015; date of access: May 2023]. Available at: <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/>.
7. Epi Info™ for Windows. Epi Info ver. 7.2. [Date of access: May 2023]. Available at: <https://www.cdc.gov/epiinfo/pc.html>.
8. HLA haplotype freq search [allelefreqencies.net]. Allele Frequency Net Database. [Date of access: May 2023]. Available at: <http://www.allelefreqencies.net/hla6003a.asp>.
9. Kuzminova E., Khamaganova E., Gaponova T., Savchenko V. Allele and haplotype frequencies of HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 in Northern Ossetians from Vladikavkaz, Russia. *Hum. Immunol.*, 2018, Vol. 79, no. 10, pp. 709-710.
10. Loginova M., Paramonov I. HLA class I and class II and haplotypes in Tatars, living in the Republic of Tatarstan, Russia. *Tissue Antigens*, 2014, Vol. 84, no. 1, 136. doi: 10.1111/tan.12371.
11. Nei M. The genetic distance between populations. *Am. Nat.*, 1972, Vol. 106, no. 949, pp. 283-292.
12. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M., UGENE team. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics*, 2012, Vol. 28, no. 8, pp. 1166-1167.
13. PHYLIP Phylogeny Inference [home.cc.umanitoba.ca]. PHYLIP Package Version 3.69 [updated on September 2009; date of access: May 2023]. Available at: <https://home.cc.umanitoba.ca/~psgendb/doc/Phylip/main.html>.

14. Suslova T.A., Burmistrova A.L., Chernova M.S., Khromova E.B., Lupar E.I., Timofeeva S.V., Devald I.V., Vavilov M.N., Darke C. HLA gene and haplotype frequencies in Russians, Bashkirs and Tatars, living in the Chelyabinsk Region (Russian South Urals). *Int. J. Immunogenet.*, 2012, Vol. 39, no. 5, pp. 394-408.
15. Wennerstrom A., Vlachopoulou E., Lahtela L.E., Paakkanen R., Eronen K.T., Seppanen M., Lokki M.-L. Diversity of extended HLA-DRB1 haplotypes in the Finnish population. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 11, e79690. doi: 10.1371/journal.pone.0079690.

Авторы:

Кузьмич Е.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Павлова И.Е. — д.м.н., главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Бубнова Л.Н. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель Центра иммунологического типирования тканей клиники ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Kuzmich E.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Pavlova I.E., PhD, MD (Medicine), Chief Researcher, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Bubnova L.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Center of Tissue Typing, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 29.06.2023
Принята к печати 04.10.2023

Received 29.06.2023
Accepted 04.10.2023