

УДК 612.017.1:575.174.015.3(470.6)

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1)
ПОПУЛЯЦИИ ОСЕТИН СЕВЕРНОГО КАВКАЗА****Кузьмина Е.П., Чапова Р.С., Хамаганова Е.Г.***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: kotvanka@mail.ru*

Популяция осетин Владикавказа представляет собой уникальную народность, предками которой по некоторым данным могут являться представители скифо-сарматского племени аланов. В данной работе представлены частоты встречаемости генов локусов HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 среди осетин. Наиболее распространенными аллелями в локусе HLA-A оказались аллели A*02 (частота встречаемости 0,238), *30 (0,129), *01 (0,121) и *03 (0,117), *24 (0,1), в локусе HLA-B – B*49 (0,154), B*51 (0,129), B*07 (0,096), B*13 (0,075), в локусе HLA-C – HLA-C*07 (частота встречаемости 0,421), C*06 (0,158) и *04 (0,083). Среди аллелей генов HLA II класса преобладали HLA-DRB1*13 (0,217) и *11 (0,196), HLA-DQB1*06 (0,333) и *03 (0,304). Популяция осетин Владикавказа сочетает в себе черты как европейских, так и азиатских популяций. В качестве отличительной особенности осетин можно выделить высокую частоту аллелей HLA-B*49 и HLA-DRB1*13, что делает их уникальными не только среди соседних по географическому положению народов, но и выделяет их среди мировых популяций.

Ключевые слова: осетины, частота встречаемости аллеля, HLA, популяция**IMMUNOGENETIC PROFILE (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1)
OF THE OSSETIANS IN NORTH CAUCASUS****Kuzminova E.P., Chapova R.S., Khamaganova E.G.***National Research Center for Hematology, Moscow, e-mail: kotvanka@mail.ru*

The population of the Ossetians from Vladikavkaz is a unique nationality, the ancestors of which, according to some information, can be the Scythian-Sarmatian tribe of the Alans. In this report are presented the frequencies of the genes of HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 loci among Ossetians. The most common alleles in the HLA-A locus were the alleles A*02 (frequency 0.238), *30 (0.129), *01 (0.121) and *03 (0.117), *24 (0.1), in the locus HLA-B – B*49 (0.154), B*51 (0.129), B*07 (0.096), B*13 (0.075), HLA-C locus HLA-C*07 (frequency 0.421), C*06 (0.158) and *04 (0.083). Among the alleles of the HLA class II genes, HLA-DRB1*13 (0.217) and *11 (0.196), HLA-DQB1*06 (0.333) and *03 (0.304) prevailed. The high frequency of HLA-B*49 and HLA-DRB1*13 alleles can be distinguished as a distinguishing feature of Ossetians, which makes them unique not only among their geographically neighbors, but also unique among the world's major populations.

Keywords: ossetians, allele frequency, HLA, population

Этническая группа, представляющая жителей Северной Осетии, является в какой-то степени уникальной. Достаточно долгое время ведется множество дискуссий по поводу ее происхождения и о том, могут ли осетины Северного Кавказа претендовать на статус прямых потомков алан и Аланского царства [1]. Аланы в свою очередь представляли собой ираноязычное кочевое племя скифо-сарматского происхождения, в письменных источниках упоминаются с I века нашей эры, времени их появления в Приазовье и Предкавказье. Учитывая все это, осетины могут являться уникальным и единственным сохранившимся реликтом североиранского (скифо-сарматского) языкового мира [2]. На сегодняшний день есть данные об анализе митохондриальной ДНК и Y-гаплогрупп у народов Северной и Южной Осетии, позволяющие строить предположения относительно вероятного происхождения осетин и их сходства или различия с другими популяциями [3]. Однако данных по частотам

встречаемости генов гистосовместимости HLA, которые так же могли бы послужить источником для подобного рода размышлений, нет. Кроме того, в свете последних тенденций по расширению российских национальных регистров потенциальных доноров костного мозга требуется включение в них как можно большего количества человек различных национальностей. Исходя из всего вышесказанного, типирование такой уникальной народности, как осетины, по генам гистосовместимости HLA представляется особенно интересным.

Цель данной работы – оценить частоты встречаемости генов HLA-A, -B, -C, -DRB1 и -DQB1 у осетин Северного Кавказа.

Материалы и методы исследования

Для исследования были привлечены потенциальные доноры костного мозга регистра ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, рекрутированные в период с октября по ноябрь 2016 года. Исследуемая выборка представлена 120 здоровыми донорами. Все доноры проживают в г. Владикавказе Северной Осетии, являются осети-

нами в третьем поколении. В качестве материала для исследования использовали венозную кровь, взятую в пробирки с 0,5% раствором ЭДТА. Выделение ДНК проводили на приборе NorDiag Agrow с использованием соответствующих наборов Blood DNA 200 и 500 Extraction Kit (NorDiag, Норвегия). Типирование по 5 локусам генов HLA проводили методом PCR-SSO на платформе Luminex с использованием наборов Lifecodes HLA-A/B/C/DRB1/DQA1, DQB1 SSO Typing Kit (Immucor, США). Результаты типирования по локусу HLA-DQA1 в данной работе не представлены. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Arlequin 3.5 для оценки частот аллелей методом максимального правдоподобия с помощью алгоритма максимизации ожидания для данных. Соответствие наблюдаемого распределения аллельных вариантов равновесию Харди – Вайнберга так же определялось в компьютерной программе Arlequin 3.5. Филогенетическая дендрограмма была создана с применением программы PHYLIP, на основе частот аллелей и подсчета генетических расстояний, вычисленных по Нею [4].

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе данного исследования в локусах HLA-A, -B и -C в популяции осетин было выявлено 14, 19 и 13 аллельных групп соответственно. В локусах HLA-DRB1 и –DQB1

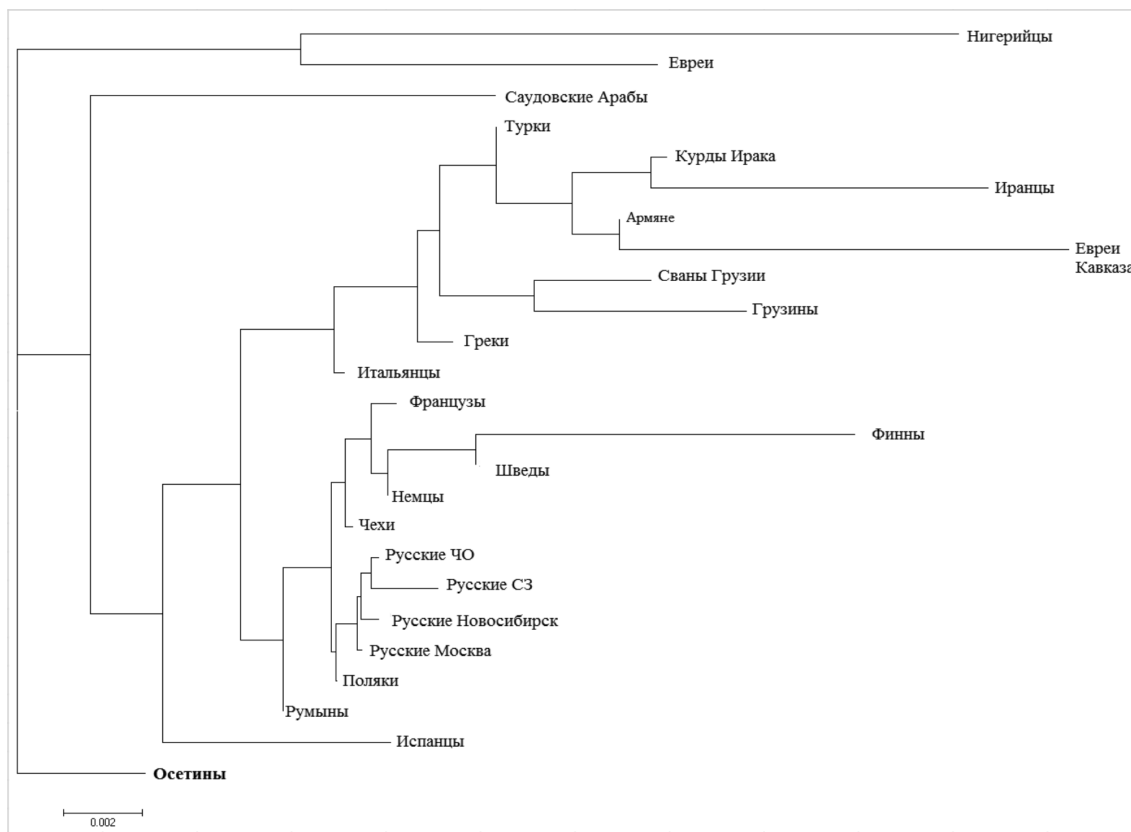
выявлено 12 и 5 аллельных групп. Согласно закону Харди – Вайнберга популяция доноров Северной Осетии находится в равновесии по всем локусам, кроме HLA-DQB1. Возможно, это связано с немногочисленной выборкой в нашем исследовании.

Наиболее распространенными аллелями у осетин в локусе А оказались А*02 (частота встречаемости 0,238), *30 (0,129), *01 (0,121) и *03 (0,117), *24 (0,1). Большинство наблюдаемых значений частот в локусе А у осетин представляет собой промежуточные значения между европейскими и азиатскими популяциями. Так, высокая частота аллеля А*02 является признаком типично европейской популяции, в то время как высокая частота А*30 встречается в основном среди азиатов (в том числе у иранских народов) и у представителей африканского континента. Однако в некоторых европейских популяциях так же имеются схожие с популяцией осетин данные по частоте встречаемости аллеля А*30 (напр., Spain Murcia [5]). В нашем исследовании в выборке осетин не встретились следующие аллели из локуса HLA-A: А*34, *36, *43, *69, *74, *80, не характерные для европейцев.

Частота генов HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 в популяции осетин

Аллель	Количество	Частота аллеля	Аллель	Количество	Частота аллеля	Аллель	Количество	Частота аллеля
HLA-A						HLA-DRB1		
A*01	28	0,121	B*38	11	0,046	DRB1*01	12	0,050
A*02	57	0,238	B*39	3	0,013	DRB1*03	30	0,125
A*03	28	0,117	B*40	10	0,042	DRB1*04	17	0,071
A*11	11	0,046	B*44	13	0,054	DRB1*07	30	0,125
A*23	7	0,029	B*48	1	0,004	DRB1*08	7	0,029
A*24	24	0,100	B*49	39	0,163	DRB1*10	2	0,008
A*25	4	0,013	B*50	15	0,063	DRB1*11	47	0,196
A*26	9	0,038	B*51	31	0,129	DRB1*12	1	0,004
A*30	31	0,129	B*55	1	0,004	DRB1*13	52	0,217
A*31	5	0,021	B*57	3	0,013	DRB1*14	7	0,029
A*32	21	0,088	HLA-C			DRB1*15	30	0,125
A*33	2	0,008	C*01	1	0,004	DRB1*16	5	0,021
A*66	2	0,008	C*02	14	0,058	HLA-DQB		
A*68	11	0,046	C*03	11	0,046	DQB1*02	56	0,233
HLA-B			C*04	20	0,083	DQB1*03	73	0,304
B*07	23	0,096	C*05	5	0,021	DQB1*04	4	0,017
B*08	16	0,067	C*06	38	0,158	DQB1*05	27	0,113
B*13	18	0,075	C*07	101	0,421	DQB1*06	80	0,333
B*14	1	0,004	C*08	2	0,008			
B*15	11	0,046	C*12	19	0,079			
B*18	17	0,071	C*14	9	0,038			
B*27	7	0,029	C*15	7	0,029			
B*35	17	0,071	C*16	11	0,046			
B*37	3	0,013	C*17	2	0,008			

Примечание. Жирным шрифтом выделены наиболее частотные варианты.



Дендрограмма генетических расстояний, построенная на основе частот генов HLA-A, -B, -DRB1 в популяции осетин и некоторых мировых популяций

В локусе HLA-B наиболее частотным оказался аллельный вариант В*49 (0,154), что является отличительной особенностью осетин (как представителей народов Кавказа), далее следует В*51 (0,129), В*07 (0,096), В*13 (0,075). Аллель В*49 с высокой частотой встречается у израильско-эфиопских евреев (0,187), камерунского народа Бамилеке (0,143, AF), в Руанде (0,116) и Армении (0,095) [5, 6]. То есть В*49 прежде всего характерен для населения регионов Южной Азии и части африканского континента. Повышенные частоты встречаемости В*13 и В*51 также более всего характерны для азиатских популяций. В исследуемой выборке аллели HLA-B*41, *42, *45, *46, *47, *52, *53, *54, *56, *58, *59, *67, *73, *78, *81, *82 не были нами обнаружены.

Локус С у осетин характеризуется преобладанием аллеля HLA-C*07 (частота встречаемости 0,421). Далее по частоте следуют С*06 (0,158) и *04 (0,083). Преимущественный перевес в частоте встречаемости аллеля С*07 в локусе HLA-C характерен для большинства мировых популяций (таблица). Низкочастотный для европейских

популяций вариант HLA-C*18 в исследуемой выборке осетин не был выявлен.

При оценке частот встречаемости генов HLA II класса наиболее распространенными среди осетин оказались аллельные варианты HLA-DRB1*13 (0,217) и *11 (0,196), HLA-DQB1*06 (0,333) и *03 (0,304). Довольно высокая частота аллеля DRB1*13 является отличительной чертой осетин, в особенности по сравнению с европейскими популяциями, где данный аллель встречается в полтора раза реже. Ближе всего по частоте встречаемости аллеля DRB1*13 к осетинам оказались арабы Туниса (0,21), сваны Грузии (0,175) [5]. Наиболее редкими вариантами генов HLA II класса среди осетин оказались HLA-DRB1*10, *12 и HLA-DQB1*04. Вариант HLA-DRB1*09 не встретился в нашем исследовании ни разу. Это в общем-то не вызывает удивления, поскольку данный аллельный вариант, характерный для некоторых азиатских популяций, встречается в других мировых популяциях с довольно низкой частотой, и небольшой размер нашей выборки, вероятно, просто не позволил его уловить.

На основе частот аллелей локусов HLA-A, -B и -DRB1 был проведен анализ генетического родства некоторых мировых популяций с исследуемой группой. По данным о генетических расстояниях была построена дендрограмма (рисунок).

В качестве групп сравнения были выбраны следующие популяции: этнические группы России – русские Москвы [7], русские ЧО (Челябинской области) [8], русские Новосибирска [9], русские СЗ (Северо-Запада России) [5], популяции стран Средиземноморья и Юго-Западной Азии – евреи (Israel Ethiopia Jews), саудовские арабы (Saudi Arabia) [5], турки [10], иранцы [11], евреи Кавказа (Israel Kavkazi Jews), сваны Грузии (Georgia Svaneti Region Svan), греки (DKMS Greece minority), итальянцы (DKMS Italian minority), испанцы (Spain Murcia) [5], курды Ирака [12], армяне [6], грузины [2], популяции Европы – поляки [13], немцы (Germany pop6), шведы (Swedes), финны (Finnes), французы (French pilot study on Bone Marrow Registry), румыны (DKMS Romania minority) и нигерийцы (Nigerians) [5].

Как видно на представленной дендрограмме, популяция осетин имеет довольно обособленное положение не только относительно других популяций Российской Федерации, но и относительно остальных мировых популяций, что разумеется связано как с особенностями территориального проживания, так и этногенеза исследуемой группы. Наименьшее генетическое расстояние из рассматриваемых популяций осетины показывают с итальянцами (генетическое расстояние по Нею 1,08), румынами (1,12) и чехами (1,2). Из популяций Юго-Западной Азии ближе всего осетины оказались к туркам (1,23). Наибольшие значения генетических расстояний осетины имеют с финнами (3,26), евреями Кавказа (3,31) и нигерийцами (3,07). Осетины оказались весьма удалены от других кавказских популяций, включенных в сравнение (армян, грузин, сванов, евреев Кавказа).

Заключение

Таким образом, популяция осетин действительно представляет собой уникальную этническую группу, сочетающую в себе черты как азиатских, так и европейских популяций. Об этом свидетельствует наличие в генотипах осетин одновременно таких аллельных вариантов, как A*02 и A*30, B*07 и B*51, B*49, которые встречаются у них с довольно высокой частотой. Кроме того, популяция осетин обладает своими индивидуальными, присущими только ей чертами. К сожалению, в доступных источниках нет данных о распределении частот генов HLA

у соседних по географическому положению популяций, таких как ингуши, карачаевцы, черкесы, кабардинцы. Поэтому на сегодняшний день трудно судить, можно ли выявленные особенности считать уникальными для осетин или они характерны и для других народов Северного Кавказа. Так, отличительной чертой осетин является высокая частота аллелей B*49 и DRB1*13, выделяющая ее среди остальных этнических групп Юго-Западной Азии и Кавказа. Возможно, именно эти особенности являются результатом влияния на становление иммуногенетического профиля осетин Северного Кавказа древнего племени алан. Данные о частотах встречаемости аллелей генов HLA среди осетин могут стать интересной базой для дальнейшего исследования этногенеза популяций Северного Кавказа, кроме того могут быть использованы для проведения научных исследований в области связи генов системы HLA с предрасположенностью к различным заболеваниям. Обладая своими индивидуальными особенностями популяция осетин представляет собой уникальный материал для включения в региональный регистр потенциальных доноров костного мозга, поскольку наличие в регистре представителей с такими уникальными генотипами повышает шанс нахождения неродственного донора для пациентов с редкими HLA-генотипами. Несомненно, требуются дальнейшие исследования в этой области для расширения знаний об иммуногенетическом профиле как популяции осетин, так и других народностей, проживающих на территории Российской Федерации.

Список литературы

1. Семенов Б. Битва за аланское наследие. Осетины, ингуши, карачаевцы. Информационно-аналитический портал On Kavkaz [Электронный ресурс]. – URL: <https://onkavkaz.com/news/638-bitva-za-alanskoe-nasledie-osetiny-ingushi-karachevcy.html> (дата обращения: 20.11.2017).
2. HLA in Georgians (Caucasus) and their relationship with Eastern Mediterraneans / D. Rey, C. Areces, J. Alonso-Rubio, M. Enriquez-de-Salamanca, S. Abd-El-Fatah-Khali et al. // *Mol Biol Rep.* – 2013. – 40. – P. 5523–5530.
3. Genetic Evidence Concerning the Origins of South and North Ossetians / I. Nasidze, D. Quinque, I. Dupanloup, S. Rychkov, O. Naumova, O. Zhukova, M. Stoneking // *Annals of Human Genetics.* – 2004. – 68. – P. 588–599.
4. PHILIP [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://evolution.gs.washington.edu/philip.html> (дата обращения: 20.11.2017).
5. Allele Frequency Net Database. URL <http://www.allele-frequencies.net> (дата обращения: 20.11.2017).
6. HLA-A, HLA-B, and HLA-DRB1 allele distribution in a large Armenian population sample L. Matevosyan, S. Chattopadhyay, V. Madelian, S. Avagyan, M. Nazaretyan1 et al. // *Tissue Antigens.* – 2011. – Vol. 78. – P. 21–30.
7. HLA-A*/B*C*/DRB1*/DQB1*-гены и гаплотипы у доноров костного мозга регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, самоопреде-

- лившихся как русские / Е.Г. Хамаганова, Е.П. Кузьмина, Р.С. Чапова, Т.В. Гапонова, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2017. – № 62(2). – С. 65–70.
8. Иммуногенетический профиль (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) популяции русских Челябинской области. / Т.А. Сулова, М.Н. Вавилов, Д.С. Сташкевич, С.В. Беляева и др. // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 28–35.
9. Генетические особенности доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих в Новосибирске / М.А. Логинова, И.В. Парамонов, К.В. Хальзов, Ю.В. Моор // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 61(7). – С. 422–428.
10. HLA alleles and haplotypes in the Turkish population: relatedness to Kurds, Armenians and other Mediterraneans / A. Arnaiz-Villena, M. Karin, N. Bendikuze E. Gomez-Casado J. Moscoso C. Silvera F.S. Oguz A. Sarper Diler A. de Pacho L. Allende J. Guillen J. Martinez Laso // Tissue Antigens. – 2001. – 57. – P. 308–317.
11. The Association of HLA-Class I and Class II with Hodgkin's Lymphoma in Iranian Patients / A. Sayad, M.T. Akbari, M. Mehdizadeh, A. Movafagh, A. Hajifathali // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–5.
12. Genetic HLA Study of Kurds in Iraq, Iran and Tbilisi (Caucasus, Georgia): Relatedness and Medical Implications / A. Arnaiz-Villena, J. Palacio-Gruber, E. Muniz, C. Campos, et al. // PLoS One. – 2017. – 12(1) – P. 1–11.
13. High-resolution human leukocyte antigen allele and haplotype frequencies of the Polish population based on 20,653 stem cell donors. A.H. Schmidt, U.V. Solloch, J. Pingel, D. Baier, I. Bohme, K. Dubicka et al. // Hum Immunol. – 2011. – Jul, 72(7). – P. 558–65.