

На правах рукописи

Зарипова Ольга Николаевна

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA II КЛАССА МАЛОЙ
НАРОДНОСТИ НАГАЙБАКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В
ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Челябинск – 2022

Работа выполнена на кафедре микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Челябинский государственный университет» Министерство науки и высшего образования РФ, г. Челябинск

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Бурмистрова Александра Леонидовна

Официальные оппоненты:

Павлова Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», лаборатория иммуногематологии, главный научный сотрудник

Четина Елена Васильевна, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», лаборатория иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва

Защита состоится «___»_____ 2022 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.117.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64) и на сайте <http://www.chelsma.ru>

Автореферат разослан «__»_____ 2022 г

Ученый секретарь

Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Ю.С. Шишкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений в изучении роли HLA в развитии или устойчивости к ряду заболеваний является межпопуляционный подход. Исследования полиморфизма HLA в различных этнических группах, проходящие в рамках программ международных рабочих совещаний по тканевой совместимости, позволяют обнаруживать все новые аллельные варианты генов HLA. До недавнего времени этническое разнообразие нашей страны, в которой проживает огромное количество народностей, не было использовано в полной мере для исследования полиморфизма генов HLA. В последние годы исследования в области генетического полиморфизма системы HLA, благодаря распространению молекулярно-генетических методов, проводят большинство иммуногенетических лабораторий России (Хаитов Р.М. Алексеев Л.П., Кофиади И.А. Роль иммуногенетики в решении фундаментальных и прикладных задач персонализированной медицины. Медицина экстремальных ситуаций. 2016. №3 (57). С. 9–23).

Сведения, полученные в результате изучения полиморфизма главного комплекса гистосовместимости в популяциях различной этнической принадлежности, создают основу для развития ряда направлений клинической трансплантологии, поиска предрасположенности к ряду заболеваний, криминалистики (идентификация личности) и могут дополнять антропологические исследования. Это является предпосылкой для проведения исследований HLA-разнообразия в проживающих на территории России популяциях на современном молекулярно-генетическом уровне. Изучение малочисленных уникальных народов России, имеющих тенденцию к сокращению своей численности и потере исторического наследия, имеет приоритетное значение.

В Челябинской области основными этносами являются русские, башкиры, татары, нагайбаки, казахи, белорусы, украинцы. Нагайбаки – единственная официально признанная малая народность Южного Урала, по последним данным переписей населения ее численность сократилась до 7000 человек (Итоги Всероссийской переписи населения – Москва, 2010 [URL:https://gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm](https://gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm) дата обращения: 01.12.2021).

Уникальность популяции нагайбаков, как малой народности, состоит в первую очередь в ее неоднородном демографическом составе, согласно историческим данным в этногенезе нагайбаков участвовало: основной состав казаки - около 2000 человек,

представители более 20 национальностей - 200 человек (Рычков, П.И. «Топография Оренбургской губернии» ч. I, II. Оренбург, 1887, с. 380). Вторым важным и уникальным фактором является относительная «молодость» популяции по сравнению с другими официально признанными малыми народностями: с начала формирования данной этнографической группы прошло несколько столетий, в то время как первые упоминания о нагайбаках соответствуют 16 веку (Атнагулов И.Р. Нагайбаки: опыт комплексного историко-этнографического исследования хозяйства и материальной культуры второй половины XIX – начала XX века. Магнитогорск: МаГУ, 2007. 244 с.). Третьим важным фактором с точки зрения популяционной генетики является относительная географическая удаленность района проживания популяции нагайбаков и как следствие временная культурная изоляция данной популяции в последние столетия, что возможно повлияло на иммуногенетические характеристики нагайбаков.

Все эти факторы определяют актуальность нашего исследования в рамках популяционной иммуногенетики.

Цель исследования

Установить особенности распределения генов и гаплотипов системы HLA II класса в популяции нагайбаков Челябинской области в рамках сравнительного анализа и анализа генетических расстояний с основными популяциями Челябинской области и популяциями Евразии.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости частот генов и гаплотипов HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 в популяции нагайбаков Челябинской области.
2. Провести сравнительный анализ генов и гаплотипов HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 популяции нагайбаков с основными популяциями, проживающими в Челябинской области (русские, татары и башкиры).
3. Согласно полученным данным по генам локуса HLA-DRB1 рассчитать генетические расстояния между нагайбаками и евразийскими популяциями.
4. На основе частот генов локуса HLA-DRB1 и генетических расстояний с помощью анализа соответствий и дендрологического анализа определить взаимосвязь нагайбаков и евразийских популяций.

Методология и методы исследования. В данной работе охарактеризованы HLA-DR, -DQA, -DQB профили уникальной малой народности Южного Урала нагайбаков (n=112), постоянно проживающих в Нагайбакском районе Челябинской области из следующих населенных пунктов: Кассель, Фершампенуаз, Париж, Остроленский,

Нагайбак [2,3,4,7,14]. Принадлежность к этнической группе определялась по официальным документам и данным генеалогического анамнеза в трех поколениях согласно рекомендациям 8-го Уоркшопа 1980 года (Histocompatibility Testing 1980: report of the 8th International Histocompatibility Workshop, February 4-6, 1980. Los Angeles, California) [2,3,4,7,14].

В ходе экспериментальной части исследования установлено распределение генных частот локусов HLA-DR, -DQA, -DQB. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с аллель специфическими праймерами (PCR-SSP) (Downing, J., Guttridge M.G., Thompson J., Darke J. & [et al]. Five-Locus HLA Typing of Hematopoietic Stem Cell Donor Volunteers Using PCR Sequence Specific Primers. Genet. Test. 2004. V. 8, № 3. P. 301-312.) и наборами НПФ «ДНК-технология» [2,3,4,7,14].

Для оценки использовали частоту генов (gf), для определения частоты двухлокусных и трехлокусных гаплотипов (HF) и неравновесного сцепления (Δ -value) методом максимального правдоподобия (maximum-likelihood) использовали компьютерную программу «Арлекин», версия 3.1. (Excoffier, L., HE. Lischer. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. Molecular Ecology Resources. 2010. Vol. 10, Is. 3. P. 564–567.) [2,3,4,7,14].

Для расчета генетических расстояний, анализа соответствий и дендрологического анализа были использованы стандартизированные международные программы для компьютерной обработки популяционных данных Phylip-3.68, PAST-2.17. В рамках этого анализа использовались собственные данные по частотам генов локуса HLA-DRB1 системы HLA II класса популяции нагайбаков и литературные данные в той же области 22 евразийских популяций, представленных в таблице 1 [13,17].

Таблица 1 - Популяции, вошедшие в исследование, источники данных

Популяция	Количество человек	Автор, год публикации
Русские Челябинской области	207	T.A. Suslova, et al International Journal of Immunogenetics. 2012
Поляки	200	J. Nowak Tissue Antigens. 2008
Татары Челябинской области	135	T.A. Suslova, et al International Journal of Immunogenetics. 2012
Башкиры Челябинской области	146	T.A. Suslova, et al International Journal of Immunogenetics, 2012
Монголы (Khalkha)	200	H.Machulla Tissue Antigens. 2003
Марийцы	202	М.Н. Болдырева, и др. 2006
Корейцы	149	J. H. Yang et al. 2010
Турки	228	A Arnaiz-Villena, et al. 2001
Чуваши	82	A Arnaiz-Villena, et al, 2003
Немцы	174	S.Ferencik, H.Grosse-Wilde. 2004

Хорваты	100	Grubic, Z et al., 2000
Удмурты	202	М.Н. Болдырева, и др. 2006
Саамы Россия	81	I.V.Evseeva et al., 2002
Белорусы	100	М.Н. Болдырева, и др. 2006
Манси	68	T.S. Unink-Ool, Human Genetics 2002
Буряты	87	М.Н. Болдырева, и др. 2006
Тувинцы	164	М.Н. Болдырева, и др. 2006
Эвенки	35	B. Grahovac, Human Genetics 1998
Ненцы	92	М.Н. Болдырева, и др. 2006
Калмыки	136	М.Н. Болдырева, и др. 2006
Кеты	22	B. Grahovac, Human Genetics. 1998
Финны	91	J. Frösen . Hum. Immunol. 2007

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора.

Результаты молекулярно-генетического типирования получены на базе лаборатории иммунологических исследований ГБУЗ «ЧОСПК», успешно проходящей ежегодный контроль качества типирования EPT (External Proficiency Testing), организованный Европейской Федерацией Иммуногенетики (EFI). Анализ результатов проводился методами, используемыми для обработки данных в популяционной иммуногенетике. В работе использованы современные методы получения и обработки исходной информации с использованием прикладных компьютерных программ: Arlequin 3.1, Phylip 3.68., PAST-2.17.

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на российских и международных научных конференциях по направлениям диссертации: VI конференция Иммунологов Урала «Актуальные проблемы фундаментальной и клинической иммунологии и аллергологии» (Ижевск, 2007 г.), Moscow International Conference “Molecular Phylogenetics”. – Moscow (Москва, 2010 г.); IX Российская конференция иммунологов Урала (Челябинск, 2011 г.), Вторые районные краеведческие чтения «Нагайбакское наследие» (Пленарный доклад, Фершампенуаз, 2012 г.), XIV Конференция иммунологов Урала с международным участием (Челябинск, 2017 г.).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Основная научная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводилось совместно с научным руководителем. Цель и задачи сформулированы совместно с научным руководителем. Дизайн исследования разработан лично диссертантом. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме проведен лично диссертантом.

Получение и интерпретация данных научной работы осуществлялось при личном участии диссертанта; лабораторные исследования – совместно с сотрудниками лаборатории иммунологических исследований ГБУЗ «ЧОСПК». Автор выражает благодарность главному врачу ГБУЗ «ЧОСПК» Крохину Анатолию Анатольевичу и заведующему лабораторией иммунологических исследований ГБУЗ «ЧОСПК» Суловой Татьяне Александровне за помощь и предоставленную возможность проведения исследований по теме диссертационной работы на базе лаборатории.

Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации осуществлялось соискателем лично. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях как лично, так и в соавторстве.

Положения, выносимые на защиту

1. Популяция нагайбаков имеет высокое иммуногенетическое разнообразие по генам HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1.

2. Популяция нагайбаков, в отличие от других популяций Челябинской области (русских, татар и башкир), имеет свои уникальные особенности, среди них снижение частоты гаплотипа DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02 и появление гаплотипа, ранее не зарегистрированного в других мировых популяциях - DRB1*07-DQA1*03-DQB1*03:01.

3. Популяция нагайбаков по генетическим расстояниям, рассчитанным по частотам генов HLA-DRB1, приближена к популяциям Восточной Европы и популяциям Челябинской области.

Научная новизна. Впервые получены данные по распределению генов и гаплотипов системы HLA II класса популяции нагайбаков, проживающих в Челябинской области. Впервые проведен сравнительный анализ генов HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1, двухлокусных гаплотипов системы HLA II класса нагайбаков и популяций проживающих в Челябинской области (русских, татар и башкир). Впервые рассчитаны генетические расстояния частотам генов локуса HLA-DRB1, на основе которых проведен дендрологический анализ и анализ соответствий популяции нагайбаков и 22 евразийских популяций.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные по распределению генов и гаплотипов системы HLA II класса популяции нагайбаков, проживающих в Челябинской области имеют самостоятельное популяционное значение. Они могут быть использованы как база данных для популяционно-генетических исследований, для расширения регионального Регистра потенциальных доноров

стволовой клетки, в диагностических целях, а также для проведения антропологических, криминалистических и других исследований, служить контрольной группой для поиска генов HLA-предрасположенных к заболеваниям.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты типирования 112 представителей популяции нагайбаков вошли в состав Регистра доноров стволовой клетки ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови».

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «ЧелГУ»: дисциплины «Этногеномика и геногеография», «Медико-генетические исследования» (для обучающихся направления подготовки 06.04.01. «Биология», магистерских программ «Микробиология и вирусология» и «Медико-биологические науки»).

Публикации. Соискатель имеет 25 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 17 работ общим объемом 3,7 печатного листа: 9 работ в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, и изданиях для опубликования основных научных результатов диссертации (из них 2 работы в международных базах Scopus, Pubmed, 7 в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК), 4 работы в журналах, входящих в базу РИНЦ, 1 работа в международном журнале, 3 работы опубликованы в материалах региональных и Международных конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами, 5 рисунками. Список литературы содержит 145 источников, в том числе 40 отечественных и 104 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Работа проводилась на кафедре микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «ЧелГУ» на базе лаборатории иммунологических исследований ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови»

Оценка распределения частот генов и гаплотипов системы HLA-II класса в популяции нагайбаков Челябинской области

В популяции нагайбаков обнаружено 13 аллельных семейств в локусе HLA-DRB1, 7 аллельных семейств в локусе HLA-DQA1 и 13 аллельных семейств в локусе HLA-DQB1.

Среди них с высокой частотой ($gf \geq 0,17$) встречались аллели DRB1*01, DRB1*07, DQA1*01:01, DQA1*05, DQB1*03:01 и DQB1*05:01. Распределение наблюдаемых частот аллелей локусов HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 соответствует ожидаемым, согласно закону Харди-Вайнберга [1,2,4,5,6,8,10,11,16].

При анализе частот встречаемости двух- и трехлокусных гаплотипов HLAII класса и параметров их сцепления в популяции нагайбаков было обнаружено: 23 варианта двухлокусных гаплотипов HLA-DRB1/DQB1 частота встречаемости 18 превышала $HF \geq 0,010$, из них 11 достоверно сцеплены ($P \text{ value} < 0,0001$; $P \text{ value} = 0,0001$) [5,8,9,10,11,16]; 20 вариантов двухлокусных гаплотипов HLA-DRB1/DQA1 частота встречаемости 18 гаплотипов превышала $HF \geq 0,010$, из них 14 достоверно сцеплены ($P \text{ value} < 0,0001$; $P \text{ value} = 0,0001$) [5,8,9,10,11,16]; 16 вариантов двухлокусных гаплотипов HLA- DQA1/DQB1 частота встречаемости 13 превышала $HF \geq 0,010$, из них 8 достоверно сцеплены ($P \text{ value} < 0,0001$; $P \text{ value} = 0,0001$) [5,8,9,10,11,16]; 24 варианта трехлокусных гаплотипа HLA-DRB1/DQA1/DQB1, частота встречаемости 19 из них превышала $HF \geq 0,010$, из них 18 достоверно сцеплены ($P \text{ value} < 0,0001$; $P \text{ value} = 0,0001$). В трех случаях встречается гаплотип DRB1*07-DQA1*03-DQB1*03:01 ($HF=0,013$), ранее не выявленный ни в одной из исследованных мировых популяций [5,8,9,10,11,16].

Среди высокочастотных двухлокусных гаплотипов отмечаются: гаплотипы DRB1*01-DQB1*05:01 ($HF=0,168$), DRB1*01-DQA1*01:01 ($HF=0,174$), DQA1*01:01-DQB1*05:01 ($HF=0,193$) характерные для финно-угорских народов и европейских популяций славянской семьи [5,8,9,10,11,16]; гаплотипы DRB1*07-DQB1*02:02 ($HF=0,147$), DRB1*07-DQA1*02 ($HF=0,161$), характерные для некоторых популяций средней полосы Евразии, в том числе башкир, удмуртов и бурятов [5,8,9,10,11,16].

Наиболее распространенный в популяции нагайбаков трехлокусный гаплотип HLA-DRB1*01-DQA1*01:01-DQB1*05:01 ($HF=0,171$) также характерен для популяций финской части финно-угорских народов (финны, марийцы, чуваша, саамы, удмурты). С высокой частотой в популяции нагайбаков встречается трехлокусный гаплотип HLA-DRB1*07-DQA1*02-DQB1*02:02 ($HF=0,147$), который встречается с высокой частотой в основных популяциях Челябинской области (башкир, всех субэтносов татар и казахов) Достаточно высокая в популяции нагайбаков частота трехлокусного гаплотипа HLA-DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02:01 ($HF=0,100$), также как и типичных гаплотипов с аллелем DRB1*04, характерного для европейских популяций (белорусов, хорватов, поляков и т.д.) Четвертое место среди высокочастотных трехлокусных гаплотипов данной популяции занимает

DRB1*11-DQA1*05-DQB1*03:01 (HF=0,070), наиболее характерный для южнославянских популяций, популяций Турции (Юг Европы близкий к Средиземноморью) [5,8,9,10,11,16].

Частоты трехлокусных гаплотипов, характерных для азиатских популяций у нагайбаков достаточно малы и составляют DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03:03 – HF=0,047; DRB1*12-DQA1*05-DQB1*03:01 – HF=0,040; DRB1*14-DQA1*01:01-DQB1*05:02-04 – HF=0,009; DRB1*14-DQA1*01:01-DQB1*05:03 – HF=0,009 [5,8,9,10,11,16].

Обобщая полученные результаты распределения генных частот и гаплотипов системы HLA II класса в популяции нагайбаков, можно выделить: высокая частота типичных европейских и невысокая азиатских генов и гаплотипов системы HLA II класса показывает принадлежность к европейским популяциям с некоторыми особенностями; присутствие в генотипе нагайбаков особенных уникальных признаков, может свидетельствовать об открытости популяции в период ее формирования.

2. Сравнительный анализ частот генов и двухлокусных гаплотипов системы HLA II класса популяции нагайбаков с популяциями, проживающими в Челябинской области (русские, татары и башкиры)

В ходе сравнения было определено, что **популяция нагайбаков отличается от популяции русских** Челябинской области: **по 5 аллелям** - DRB1*09 (gf=0,05 и gf=0,01 соответственно), DRB1*12 (gf=0,04 и gf=0,01 соответственно) у нагайбаков встречаются с более высокой частотой, чем у русских; DRB1*15 (gf=0,08 и gf=0,15) встречается в популяции нагайбаков значительно реже, чем в популяции русских, данный аллель имеет широкое распространение по всему миру, но у нагайбаков его частота встречаемости ниже средней; частота аллелей DQA1*01:02 и DQB1*06:02-08 в популяции нагайбаков средняя (gf=0,09 и gf=0,10 соответственно), а в популяции русских высокая (gf=0,18 и gf=0,21 соответственно), различия статистически значимы [11,14,15,17]; **по 5 двухлокусным гаплотипам** – гаплотипы DRB1*09-DQB1*03:03, DRB1*12-DQB1*03:01 в популяции нагайбаков встречаются достоверно чаще (HF=0,05 и HF=0,04 соответственно), чем в популяции русских Челябинской области (HF=0,01 и HF=0,01 соответственно), гаплотип DRB1*15-DQB1*06:02 в популяции нагайбаков статистически значимо встречается реже, чем в популяции русских, так же достоверно реже встречаются в популяции нагайбаков гаплотипы DQA1*01:02-DQB1*06:02, DQA1*01:03-DQB1*06:03-08. Различия в данных популяциях подчеркивают индивидуальные особенности популяции нагайбаков относительно низкой частоты аллелей DRB1*15, DQB1*06:02-08 и гаплотипов DRB1*15-DQB1*06:02, DQA1*01:02-DQB1*06:02, которые являются широко распространенными в большинстве мировых популяций [11,14,15,17]. Но при этом по

ряду европейских аллелей и гаплотипов (DRB1*01, DQA1*01:01, DQA1*05, DQB1*05:01, DRB1*01-DQB1*05:01, DQA1*01:01-DQB1*05:01) в этих популяциях наблюдается схожая высокая частота, что отражает совместное формирование этих популяций в близкой географической зоне [11,14,15,17].

Согласно сравнительному анализу **популяции нагайбаков с популяцией татар Челябинской области** определяются близкие черты: высокие частоты по ряду аллелей: DRB1*07 (gf=0,17 и gf=0,20 соответственно), DRB1*01 (gf=0,18 и gf=0,11 соответственно) DRB1*13 (gf=0,09 и gf=0,14 соответственно), DQA1*05 (gf=0,28 и gf=0,24 соответственно), DQB1*02:01-02 (gf=0,25 и gf=0,23 соответственно), DQB1*03:01 (gf=0,22 и gf=0,19 соответственно); средняя частота аллеля DRB1*04 (gf=0,10 и gf= 0,09 соответственно) [11,14,15,17]. **Различия** определены: **по 2 аллелям** - значительно ниже в популяции нагайбаков встречаются DQA1*01:02, DQB1*06:02-08 по сравнению с частотой в популяции татар Челябинской области [11,14,15,17]; **3 двухлокусным гаплотипам** - DRB1*15-DQB1*06:02, DQA1*01:03-DQB1*06:03-8 встречаются реже в популяции нагайбаков, а гаплотип DRB1*15-DQB1*06:01 не определен в популяции татар Челябинской области, а у нагайбаков представлен в низкой частоте (HF=0,03) [11,14,15,17]. Согласно полученным данным популяция нагайбаков имеет больше схожих иммуногенетических характеристик по генам и гаплотипам HLA II класса с популяцией татар Челябинской области, чем различий, в том числе это касается присутствия в высокой частоте аллеля DRB1*07 и гаплотипа 07-DQB1*02:01-02 определяющих тюркский вклад в обе популяции.

Сравнивая **популяцию нагайбаков с популяцией башкир Челябинской области** было определено больше всего **различий**, чем с другими популяциями Челябинской области, а именно: **по 6 аллелям** - DRB1*01 и DRB1*03, DQA1*05, DQB1*05:01 встречаются значительно чаще в популяции нагайбаков, по сравнению с башкирской популяцией, DRB1*12 встречается достоверно реже в популяции нагайбаков (gf=0.04), по сравнению с башкирской популяцией (gf=0.08); аллель DQB1*06:02-08 достоверно реже встречается в популяции нагайбаков (gf=0.10), по сравнению с частотой встречаемости данного аллеля в популяции башкир (gf=0,23), следует отметить, что отличия по данному аллелю у нагайбаков характерны для всех, исследуемых авторами групп сравнения [11,14,15,17]; **7 двухлокусным гаплотипам** - DRB1*01-DQB1*05:01, DRB1*03-DQB1*02:01 представлены в популяции нагайбаков с более высокой частотой (HF=0.17 и HF=0.010 соответственно), чем в популяции башкир (HF=0.07 и HF=0.05 соответственно), также гаплотип DQA1*01:01-DQB1*05:01 в популяции нагайбаков (HF=0.193)

встречается значительно чаще, чем в популяции башкир ($HF=0.079$), вышеперечисленные гаплотипы характерны для европейских и финно-угорских популяций, гаплотипы $DRB1*12-DQB1*03:01$, $DRB1*13-DQB1*06:03-08$, $DQA1*01:02-DQB1*06:02$, $DQA1*01:03-DQB1*06:03-08$ в популяции нагайбаков встречаются достоверно реже, чем в популяции башкир [11,14,15,17].

На основании выявленных генетических характеристик популяции нагайбаков и проведенных сравнительных исследований нагайбаков с популяциями русских, татар и башкир Челябинской области можно сделать ряд заключений:

1) Популяция нагайбаков наряду с популяциями русских и татар Челябинской области имеет характерные признаки европеоидной популяции: высокая частота аллелей $DRB1*01$ ($gf=0,179$), $DRB1*03$ ($gf=0,103$), $DRB1*04$ ($gf=0,098$), $DRB1*11$ ($gf=0,085$), $DQA1*01:01$ ($gf=0,214$), $DQA1*02$ ($gf=0,161$), $DQA1*03$ ($gf=0,161$), $DQA1*05$ ($gf=0,281$) [11,14,15,17]; высокая частота двухлокусных гаплотипов $DRB1*01-DQB1*05:01$ ($HF=0,168$), $DRB1*01-DQA1*01:01$ ($HF=0,174$), $DQA1*01:01-DQB1*05:01$ ($HF=0,193$) [11,14,15,17].

2) Меньше всего отличий по частотам генов и двухлокусных гаплотипов системы HLA II класса у популяции нагайбаков с популяцией татар. Данные популяции схожи по большинству частот аллелей и гаплотипов: $DRB1*07$ ($gf=0,17$ и $gf=0,20$ соответственно), $DRB1*01$ ($gf=0,18$ и $gf=0,11$ соответственно), $DRB1*13$ ($gf=0,09$ и $gf=0,14$ соответственно), $DQA1*05:01$ ($gf=0,28$ и $gf=0,24$ соответственно), $DQB1*02:01-02$ ($gf=0,25$ и $gf=0,23$ соответственно), $DQB1*03:01$ ($gf=0,22$ и $gf=0,19$ соответственно); средняя частота аллеля $DRB1*04$ ($gf=0,10$ и $gf=0,09$ соответственно), высокая частота встречаемости гаплотипа $DRB1*07-DQB1*02:01-02$ ($HF=0,147$ и $HF=0,159$ соответственно), средняя частота встречаемости $DRB1*11-DQB1*03:01$ ($HF=0,083$ и $HF=0,104$ соответственно) [11,14,15,17]. Возможно, это объясняется близким историческим формированием этнических групп крышен и нагайбаков, имеющих общих предков с татарами и географической близостью популяций нагайбаков и татар Челябинской области.

3) Относительно высокая частота аллеля $DRB1*07$ ($gf=0,17$) и в частности гаплотипа $DRB1*07-DQB1*02:01-02$ ($HF=0,147$), схожего по частоте с популяцией татар Челябинской области, выявляет у нагайбаков черты тюркского происхождения. [11,14,15,17].

4) Появление в генотипе нагайбаков аллеля $DRB1*12$, характерного для популяции башкир, также может быть от истоков формирования этнической группы нагайбаков, которая формировалась на территории Башкирии [11,14,15,17].

5) Для популяции нагайбаков характерно присутствие аллеля DRB1*09 в достоверно повышенной его частоте относительно популяции русских Челябинской области ($g_f=0,05$ и $g_f=0,01$), характерного для популяций азиатского происхождения (монгол, корейцев, китайцев, ненцев) [11,14,15,17]. Данный феномен можно объяснить, тем, что в состав нагайбакского казачества в середине 18 века была включена группа «пленных выходцев» из государств Центральной и Западной Азии или уровень этих генов и гаплотипов был того же уровня в основной популяции при образовании этноса.

6) В популяции нагайбаков выявлен гаплотип DRB1*07-DQA1*03-DQB1*03:01 ($H_F=0,013$), ранее не встречавшийся ни в одной из исследованных мировых популяций, его появление можно объяснить рекомбинацией генов в достаточно географически и культурно изолированной популяции нагайбаков в период с конца XVIII века по настоящее время [5,8,9,10,11,16].

3. Анализ определения места популяции нагайбаков в генофонде евразийских популяций

В рамках расчета генетических расстояний, построения дендрограммы и проведения анализа соответствий для 23 евразийских популяций, включая исследуемую популяцию нагайбаков Челябинской области (ЧО), были использованы данные по частотам генов локуса HLA-DRB1 системы HLA II класса [13,16,17].

В таблице 2 приведены **генетические расстояния** 22 популяций, относительно популяции нагайбаков.

Таблица 2 - Генетические расстояния по Нею между нагайбаками и 22 популяциями Евразии, рассчитанные по генам локуса HLA-DRB1

Популяции	Генетическое расстояние с нагайбаками, Da
Нагайбаки ЧО	0,00
Русские ЧО	0.066096
Марийцы	0.072238
Поляки	0.078201
Удмурты	0.100396
Чуваши	0.101935
Башкиры ЧО	0.106936
Татары ЧО	0.117237
Немцы	0.128361
Манси	0.157331
Калмыки	0.166675
Белорусы	0.176002
Хорваты	0.180445
Монголы	0.205432
Финны	0.269463
Ненцы	0.300642

Буряты	0.325440
Корейцы	0.326990
Тувинцы	0.334595
Саамы Россия	0.341654
Турки	0.376925
Кеты	0.467422
Эвенки	0.643171

Согласно данным генетических расстояний ближе всего к популяции нагайбаков по генам системы HLA II класса находится популяция русских Челябинской области, марийцев и поляков. Данные результаты говорят о возможном вкладе в формирование нагайбаков европейских и финно-угорских народов.

На основе генных частот генов локуса HLA-DRB1 системы HLA II класса в 23 рассматриваемых популяций выполнен **анализ соответствий**. Результаты анализа соответствий представлены на рисунке 1 [13,16,17].

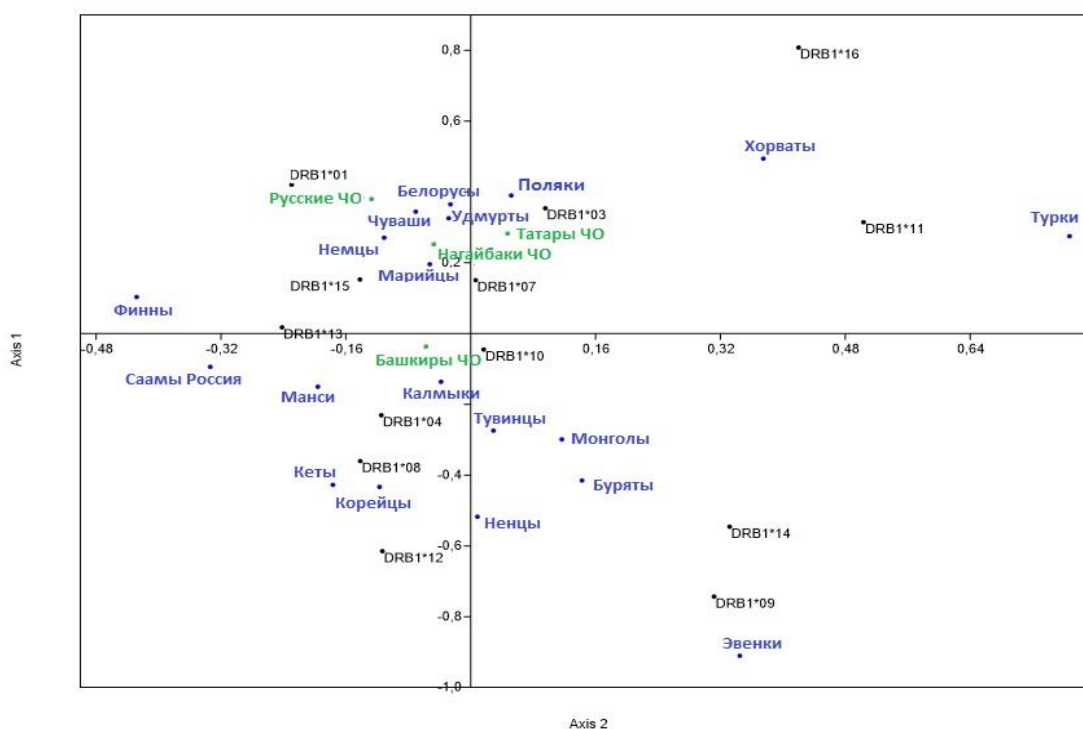


Рисунок 1 - Анализ соответствий для 23 популяций по первой и второй осям инерции на основе генов локуса HLA-DRB1 системы HLA II класса

График построен по двум первым осям инерции (axis 1 – 35%, axis 2 – 15%). Анализ соответствий визуально показывает распределение частот генов между популяциями и выделяет группы, объединенные близкими частотами. Аллельные семейства локуса HLA-DRB1 распределились по уровню частот в популяциях, чем выше

частота данного аллеля в популяции, тем ближе к ней точка аллеля. На положительной стороне первой оси инерции выстроились европейские популяции: восточнославянские (русские и белорусы), центрально-славянская популяция поляков, немцы, а также популяции финно-угорской группы России, у которых более выражена финская компонента. Они имеют схожие частоты аллелей DRB1*01, DRB1*03, DRB1*07, DRB1*15, которые расположены на этом же регионе графика. На отрицательной стороне первой оси инерции расположились популяции азиатского населения Евразии (монголы, буряты, тувинцы). Эти популяции объединяют сходные частоты аллелей DRB1*09, DRB1*10, DRB1*12, DRB1*14 и ряд популяций смешанного происхождения, среди них башкиры Челябинской области и манси у которых. Они занимают промежуточное положение между европейскими популяциями и азиатскими популяциями восточной Евразии. Финны и саамы России в распределении популяций отделились по второй оси инерции в крайнее отрицательное положение.

На основе генетических расстояний, рассчитанных по частотам генов локуса HLA-DRB1, построена **дендрограмма методом присоединения соседей** (Neighbour Joining) для 23 популяций Евразии с помощью стандартизированной программы Phylip-3.68 (рисунок 2) [13,16,17].

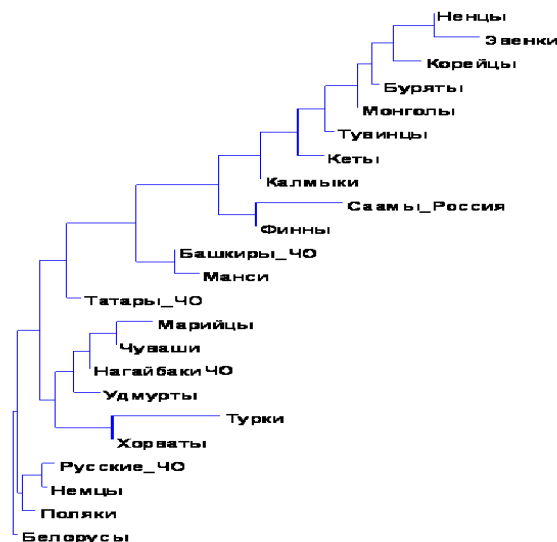


Рисунок 2 - Дендрограмма по методу присоединения соседей на основе генетических расстояний 23 популяций Евразии

На дендрограмме четко выделена группа, объединяющая нагайбаков Челябинской области, чуваш, проживающих на одноименной территории, популяций марийцев и удмуртов. Финны и саамы, объединяясь в отдельную группу, в данном случае выступают пограничной территорией между крупными объединениями популяций. Верхнее

объединение дендрограммы представлено популяциями в большей степени азиатского происхождения и народами Севера: корейцы, эвенки, кеты, монголы, тувинцы, калмыки, буряты, ненцы. Нижнее объединение дендрограммы представлено популяциями восточной Европы (турки, поляки и хорваты), немцами, русскими Челябинской области, белорусами, чувашами, татарами, башкирами, финно-угорским народами (манси, марийцы, удмурты) и нагайбаками. Нижнее объединение распределилось на 5 подгрупп. В первую подгруппу (с нижней стороны дендрограммы) вошли популяции русских Челябинской области, немцев, белорусов и поляков. Во вторую – турки, хорваты. В третью вошла исследуемая нами популяция нагайбаков Челябинской области, чуваша, марийцы и удмурты. Отдельной переходной популяцией выступила популяция татар Челябинской области. Пятая подгруппа объединила популяции башкир и манси.

Обсуждение

Распределение частот генов и гаплотипов системы HLA II класса в популяции нагайбаков характеризует ее как популяцию смешанного типа. С одной стороны высокая и средняя частота аллелей DRB1*01 ($gf=0.18$), DRB1*03 ($gf=0.10$) и DRB1*11 ($gf=0.09$), а также высокие и средние частоты гаплотипов DRB1*01-DQA*01:01-DQB*05:01 ($HF=0.171$); DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01 ($HF=0.10$); DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01 ($HF=0.07$) говорят о европейском вкладе, и приближает популяцию нагайбаков к популяции русских Челябинской области [2,4,5,6,9,10]. Типичный европейский гаплотип DRB1*03-DQA*05-DQB*02:01 у нагайбаков встречается с частотой ($HF=0.100$), характерной для европейских популяций Евразии [16].

Особый интерес в этом плане представляет гаплотип DRB1*01-DQA*01:01-DQB*05:01 и аллели в него входящие. Он превалирует в популяции нагайбаков с частотой $HF=0.174$ [10,15,16]. Наибольшая частота этого гаплотипа зарегистрирована в популяции финнов, а также финно-угорских популяций России, отражающих финский вклад в этногенез, а именно мари ($HF=0.228$), удмурты ($HF=0.131$), саамы ($HF=0.145$) (Болдырева [и др.] HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. II. Народы европейской части. Иммунология. 2006. Т.27, №4. С. 198-202). Высока частота этого гаплотипа также во многих татарских субэтнотипах России. Интересно отметить, что у русских этот гаплотип встречается несколько чаще, чем в других европейских популяциях немцы, чехи, поляки (до $HF=15\%$). Данный гаплотип входит в пятилокусный анцестральный гаплотип A*3-B*35-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01, частота которого среди жителей Российских городов составляет (от $HF=0.070$ и до $HF=0.104$), и позволяет этому гаплотипу входить в

тройку наиболее распространённых гаплотипов России (Хамаганова Е.Г. [и др.] HLA-A*/B*С*/DRB1*/DQB1*-гены и гаплотипы у доноров костного мозга регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, самоопределившихся как русские. Гематология и трансфузиология. 2017. 62(2). С. 65-70).

Другой распространенный в Европе гаплотип DRB1*15-DQA*01:02-DQB*06:02 у нагайбаков составляет HF=0,045. Это намного ниже, чем в ближайших популяциях, проживающих в Челябинской области русских, татар и башкир, в том числе сниженную частоту имеют аллели популяции нагайбаков, входящие в данный гаплотип. Этот гаплотип является высокочастотным для большинства европейских популяций, особенно высоки его частоты на севере Европы (поляки HF=13,6%). В популяциях юга Европы его частота варьирует от HF=0,038 (гагаузы, армяне) до HF=0,17 (белорусы) (Болдырева, М.Н. HLA–генетическое разнообразие населения России и СНГ. III. Народы Евразии. Иммунология. 2006. № 6. С. 324–329). У русских различных областей частота данного гаплотипа составляет HF=0,113 русские Челябинской области, HF=0,134 – русские Ростов-на-Дону, HF=0,082 – у башкир Челябинской области, HF=0,102 – у татар Челябинской области (Ищенко И. В. [и др.] Гены HLA II класса DRB1 и DQB1 у доноров регистра гемопоэтических стволовых клеток г. Ростова–на–Дону. Вестник гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. 2018. Том XIV № 2.С. 4–11.; Suslova T. A. [et al]. HLA gene and haplotype frequencies in Russians, Bashkirs and Tatars, living in the Chelyabinsk Region (Russian South Urals). International Journal of Immunogenetics. 2012. 39(5). P.394–408). Такое резкое снижение частоты гаплотипа DRB1*15-DQA*01:02-DQB*06:02 является характерной особенностью популяции нагайбаков, что отличает их от остальных популяций, проживающих на Южном Урале [15,16,17].

Вторым по частоте гаплотипом HLA-II класса в популяции нагайбаков является гаплотип DRB1*07-DQA1*02-DQB1*02:02 (HF=0,147). Данный гаплотип максимально распространён у удмуртов (HF=0,238), татар (HF=0,201 Кировская область HF=0,159 Челябинская область), башкир (HF=0,199), бурятов (HF=0,118), у русских Ростов-на-Дону (HF=0,096), русские Челябинской области (HF=0,108) (Ищенко И. В. [и др.] Гены HLA II класса DRB1 и DQB1 у доноров регистра гемопоэтических стволовых клеток г. Ростова–на–Дону. Вестник гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. 2018. Том XIV № 2.С. 4–11.; Поздеева О.С. [и др.]. Гены гистосовместимости II класса в популяции удмуртов. Иммунология. 2014. № 2. С. 60–63; Кутявина С.С. [и др.] Генетические особенности HLA–аллелей у бурят, проживающих на территории Иркутской области. Гематология и трансфузиология. 2017. 62(3). С. 147–152.). В высоких частотах он

представлен в популяциях Евразии, в истории которых был скотоводческий уклад ведения хозяйства, включая зороастрийцев Ирана и Пакистана ($H_F=0,154-0,149$) [10,15,16,17].

Интересно отметить, что появление в популяции нагайбаков гаплотипа DRB1*07-DQA1*03-DQB1*03:01 говорит о формировании в популяции уникальных особенностей, характерных только для популяции нагайбаков. Хотя низкая частота встречаемости данного гаплотипа, может говорить о случайных рекомбинациях.

Частота гаплотипа DRB1*12-DQA1*05-DQB1*03:01 составляет в популяции нагайбаков $H_F=0,040$. Это выше, чем у европейцев ($H_F=0,010$ – русские Челябинской области, $H_F=0,016$ – русские Ростов-на-Дону, белорусы $H_F=0,01-0,03$, украинцы $H_F=0,01-0,02$, поляки $H_F=0,012$), но величина не достигает уровня азиатских популяций, в которых эти частоты максимальны, к примеру, частота DRB1*12: ненцы ($g_f=0,152$), буряты ($g_f=0,62$), башкиры ($g_f=0,051$) (Болдырева, М.Н. HLA–генетическое разнообразие населения России и СНГ. III. Народы Евразии. Иммунология. 2006. № 6. С. 324–329) [10,15,16,17].

Такая же тенденция сохраняется в отношении гаплотипа DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03:03, его частота у нагайбаков составляет $H_F=0,047$. В то время как у русских Челябинской области – $H_F=0,014$, у русских Ростов-на-Дону – $H_F=0,009$, татар Челябинской области – $H_F=0,03$, башкир Челябинской области – $H_F=0,034$, максимальные частоты этого гаплотипа у ненцев – $H_F=0,163$ и мари – $H_F=0,114$, частота на уровне $H_F=0,50$ отмечена у калмыков, тувинцев, бурятов, коренных народов Сибири: ульчи, негидалы, эвенки охотские (Болдырева, М.Н. HLA–генетическое разнообразие населения России и СНГ. III. Народы Евразии. Иммунология. 2006. № 6. С. 324–329; Ищенко И. В. [и др.] Гены HLA II класса DRB1 и DQB1 у доноров регистра гемопоэтических стволовых клеток г. Ростова–на–Дону. Вестник гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. 2018. Том XIV № 2. С. 4–11.) [10,15,16,17].

Таким образом, частота гаплотипов, характерных для азиатских популяций Евразии, у нагайбаков выше, чем у европейских популяций (русские, украинцы, белорусы, татары), но ниже, чем у популяций с азиатским вкладом в этногенез (буряты, башкиры, ненцы). Это может отражать как вклад азиатского происхождения при формировании популяции (башкиры, аравитяне, пакистанцы входили в число жителей нагайбакской крепости при формировании этноса), так и дальнейшее совместное проживание нагайбаков на территории Башкирии в течение 100 лет до их переезда на территории Челябинской области.

Учитывая вышеперечисленные аргументы, с точки зрения общепопуляционных характеристик, популяция нагайбаков является стандартной популяцией, имеющей нормальное генетическое разнообразие, стандартное распределение гетерозигот и гомозигот в популяции и уникальные генетические особенности. По иммуногенетическим характеристикам в популяции нагайбаков преобладают черты европейских и финно-угорских популяций, несмотря на географическую удаленность населенных пунктов проживания нагайбаков.

На основе генных частот локуса HLA-DRB1 рассчитаны генетические расстояния между нагайбаками и 22 популяциями Евразии. Генетические дистанции распределились в порядке увеличения от географически приближенных популяций в сторону европейских популяций, ближе всех согласно генетической дистанции к исследуемой стала популяция русских Челябинской области, а наиболее отдаленной от популяции нагайбаков, согласно генетическому расстоянию стали популяции эвенков и кет [12,13,17].

Анализ соответствий визуализировал взаимоотношения 23 евразийских популяций, включая популяции Челябинской области, распределил популяции по осям координат, которые выстроились приблизительно к их географическому местоположению и относительно частоты аллельных семейств локуса HLA-DRB1 [12,13,17].

Дендрологический анализ методом присоединения соседей распределил популяции на два блока: верхний и нижний. Верхний блок объединил популяции азиатского происхождения – калмыков, кет, тувинцев, монголов, бурятов, корейцев, ненцев и эвенков. В нижнем блоке выстроились популяции по группам удаленности от верхнего блока: манси и башкиры Челябинской области; татары Челябинской области; группа нагайбаки Челябинской области совместно с чувашами, марийцами и удмуртами; хорваты и турки; русские Челябинской области, немцы, поляки, белорусы. Саамы России и финны объединились в группу между верхним и нижним блоком [12,13,17].

Заключение

В ходе исследования был проведен анализ распределения генов и гаплотипов локусов HLA-DRB1, HLA-DQB, HLA-DQA в популяции нагайбаков Челябинской области в сравнении с основными популяциями Челябинской области русскими, татарами и башкирами. Данные по сравнительной характеристике основных популяций Челябинской области (нагайбаков, русских, татар и башкир) указывают на близость популяции нагайбаков к популяциям русских и татар. Наибольшие отличия регистрировались у нагайбаков с популяцией башкир.

Применение современных методов оценки генетического родства между популяциями позволило установить место нагайбаков в структуре евразийских популяций: по результатам анализа популяция нагайбаков имеет близкие взаимоотношения на иммуногенетическом уровне с популяцией русских Челябинской области, рядом популяций финно-угорских народов и популяцией чуваш, а также входит в блок популяций европейского происхождения.

Полученные данные помимо самостоятельного популяционно-генетического значения применяются в качестве контроля для исследований по проблеме «HLA и болезни» (туберкулез, ревматоидный артрит и др.).

Важным результатом работы стало включение данных о протипированных индивидуумах в базу данных Регистра потенциальных доноров стволовой клетки Челябинской областной станции переливания крови.

Проведенные исследования демонстрируют уникальные особенности популяции нагайбаков, проживающих на территории Южного Урала, что открывает возможности для поиска доноров внутри данной популяции для самых разнообразных этнографических групп во всем мире.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшая разработка темы связана с расширением регионального Регистра потенциальных доноров стволовой клетки и включает научно-исследовательскую работу по генотипированию реципиентов и поиску новых уникальных генетических данных в популяциях Челябинской области.

Выводы

1. В популяции нагайбаков Челябинской области установлены генные частоты аллельных семейств HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1, частоты двух и трехлокусных гаплотипов HLA II класса.

Установленные в популяции нагайбаков Челябинской области высокие частоты аллельных семейств - DRB1*01, DRB1*07, DRB1*03, DRB1*04, DRB1*11, DQA1*01:01, DQA1*02, DQA1*03, DQA1*05, DQB1*03:01, DQB1*05:01 ($g_f=0,085-0,300$) и гаплотипов HLA-DRB1*01-DQA1*01:01-DQB1*05:01, HLA-DRB1*07-DQA1*02-DQB1*02:02, HLA-DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02:01, DRB1*11-DQA1*05-DQB1*03:01 ($H_F=0,070-0,171$), характерные для европейских популяций и низкие частоты аллельных семейств DRB1*09, DRB1*12, DRB1*14 ($g_f<0,05$) и гаплотипов DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03:03, DRB1*12-DQA1*05-DQB1*03:01, DRB1*14-DQA1*01:01-DQB1*05:02-04, DRB1*14-DQA1*01:01-

DQB1*05:03 (HF<0,049), типичные для азиатских популяций, позволяют отнести нагайбаков к европейским популяциям.

Популяция нагайбаков имеет специфические особенности в распределении аллельных семейств DRB1*15, DQA*01:02, DQB*06:02, гаплотипа DRB1*15-DQA*01:02-DQB*06:02 (HF=0,045) и не встречающегося в других мировых популяциях гаплотипа DRB1*07-DQA1*03-DQB1*03:01.

2. Сравнительный анализ частот генов и двухлокусных гаплотипов HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 показал, что нагайбаки имеют отличия от популяций, проживающих в Челябинской области (русских, татар и башкир).

Популяция нагайбаков имеет меньше достоверных отличий по генам и гаплотипам HLA-II класса с популяцией татар Челябинской области.

Наибольшие статистически значимые различия отмечаются между популяцией нагайбаков и башкир Челябинской области.

3. Рассчитанная по частотам генов HLA-DRB1 генетическая дистанция между популяцией нагайбаков и европейскими популяциями русских, марийцев, поляков, удмуртов, чуваш, татар, башкир и немцев ($D_a=0,060 - 0,128$) меньше, чем с азиатскими популяциями монгол, ненцев, бурят, корейцев, тувинцев, кетов, эвенков ($D_a=0,205 - 0,640$).

4. С помощью анализа соответствий и дендрологического анализа показано, что популяция нагайбаков входит в блок популяций европейского происхождения и демонстрирует родственные отношения с популяциями татар, чуваш, удмуртов, марийцев и русских Челябинской области.

Практические рекомендации

В связи с необходимостью персонализированного подхода к вопросам подбора доноров трансплантации кроветворных стволовых клеток и, учитывая иммуногенетические характеристики нагайбаков Челябинской области, полученные результаты исследования могут быть использованы для регистров потенциальных доноров стволовой клетки на территориях проживания популяций, приближенных к этнографической группе нагайбаков по частотам генов системы HLA II класса.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Суслова Т.А. Полиморфизм HLA: A, B, DRB1, DQA1, DQB1 в популяциях русских и башкир Челябинской области/ Т.А.Суслова, А.Л. Бурмистрова, И.В. Шмунк, Е.Б. Шамшурина, О.Н. Димчева.// Журнал «Успехи современного естествознания». – 2006 г. – №3. – С.54-56.

2. Димчева О.Н. Генетический полиморфизм HLA-DR локуса этнической группы нагайбаков, проживающих в Челябинской области. / О.Н. Димчева, Т.А.Суслова, А.Л. Бурмистрова, С.В. Тимофеева // Иммунология Урала: Материалы VI конференции иммунологов Урала. – Ижевск. –2007.–№1(6)–С.10-11.
3. Калиниченко Е.С. Популяционное распределение HLA–А у нагайбаков Челябинской области./ Е.С. Калиниченко, С.В.Тимофеева, О.Н. Димчева, М.К.Вавилов, Т.А.Суслова //Вестник Челябинского государственного университета. – 2008. – № 4. – С. 35.
4. Димчева О.Н. Генетический полиморфизм HLA-DR локуса этнической группы нагайбаков, проживающих в Челябинской области/ О.Н. Димчева, Т.А.Суслова, А.Л. Бурмистрова, С.В. Тимофеева.//Вестник Челябинского государственного университета. – 2008. – № 4. – С. 29-31
5. Бурмистрова А.Л. Иммуногенетические особенности HLA II класса этнографической группы нагайбаков, проживающих в Челябинской области по гаплотипу DRB1-DQA1./ А.Л. Бурмистрова, Т.А.Суслова, О.Н. Димчева //Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10. № 2. – С. 181.
6. Суслова Т.А. Полиморфизм аллелей гена HLA-DQB1 в популяции нагайбаков Челябинской области/ Т.А. Суслова, А.Л. Бурмистрова, О.Н. Димчева, С.В. Тимофеева, М.С. Чернова// Вестник Уральской Медицинской Академической науки. — Екатеринбург, 2009. – №2/1 (24). – С.336-338.
7. Суслова Т.А. Распределение HLA-A в основных этнических группах Челябинской области: русские, башкиры, татары, нагайбаки / Т.А. Суслова, А.Л. Бурмистрова, М.Н. Вавилов, М.С. Чернова, О.Н. Димчева //Вестник Уральской Медицинской Академической науки. — Екатеринбург, 2009. – №2/1 (24). – С.300-301.
8. Burmistrova A.L. Genetic polymorphism of small nationality – Nagaibaks living in Chelyabinsk region / A.L.Burmistrova, O.N. Zaripova, T.A. Suslova, S.V. Timopheeva, M.S. Chernova // Contributions to the Moscow International Conference “Molecular Phylogenetics”. – Moscow. – 2010. – P-85.
9. Зарипова О.Н. Иммуногенетические особенности нагайбаков, проживающих в Челябинской области./ О.Н. Зарипова, А.Л. Бурмистрова, Т.А. Суслова, С.В. Тимофеева //Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2-1. – С. 34.
10. Бурмистрова А.Л. Распределение генов и гаплотипов HLA II класса популяции нагайбаков, проживающих в Челябинской области / А.Л. Бурмистрова,

О.Н. Зарипова, Т.А. Суслова, М.С. Чернова, С.В. Тимофеева// Вестник Уральской медицинской академической науки. – Екатеринбург. – 2011 – №2/2 (35). – С.109.

11. Suslova T.A.HLA gene and haplotype frequencies in Nagaybaks and their comparison with other Chelyabinsk region populations /T.A. Suslova, A.L. Burmistorva, M.S. Chernova, O.N. Zaripova, E.B. Khromova // Tissue Antigens. – 2012. – V.79. – P. 531-532.

12. Зарипова О.Н. Место малой народности нагайбаков в генофонде мировых популяций в рамках исследования генов и гаплотипов системы HLAII класса./ О.Н. Зарипова, А.Л. Бурмистрова, Т.А. Суслова, М.С. Чернова, С.В. Беляева // Вестник Челябинского государственного университета. – 2013. – № 7 (298). – С. 24-28.

13. Зарипова О.Н. Взаимосвязь малой народности нагайбаков с некоторыми мировыми популяциями в дендрограмме генов системы HLAII класса/ О.Н. Зарипова, А.Л. Бурмистрова, Т.А. Суслова, М.С. Чернова, С.В. Тимофеева// Вестник Карагандинского университета. – Серия «Биология. Медицина. География». –2013. – №3 (71). – С. 27-31.

14. Chernova M.S. HLA-C locus polymorphism and HLAB-C haplotypes in Nagaybak Population / M.S. Chernova, A.L. Burmistrova, S.V. Belyaeva, O.N. Zaripova, T.A. Suslova// Book Abstracts 8th East-West Immunogenetics Conference – Австрия. – 2014 г. 12–14 февраля. – С. 29.

15. Бурмистрова А.Л. Сравнение иммуногенетических паттернов системы HLA II класса популяции нагайбаков с аналогичными паттернами других популяций, совместно проживающих на одной территории Челябинской области / А.Л. Бурмистрова, Т.А. Суслова, О.Н. Зарипова, С.В. Беляева, Д.С. Сташкевич//Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №6. – С. 569. <https://science-education.ru/ru/issue/view?id=143>. д.о. 15.12.2021.

16. Suslova T.A. HLA gene and haplotype frequencies in a Nagaybaks population from the Chelyabinsk region (Russian South Urals)./ T.A. Suslova, A.L. Burmistrova, Vavilov M.N., M.S. Chernova, E.B. Khromova, S.V. Belyaeva, O.N. Zaripova, D.S. Stashkevich, [et al]//Human Immunology. – 2017. – Т. 78. № 10. – С. 595–601.

17. Зарипова О.Н. Распределение генов и гаплотипов системы HLA II класса в популяции нагайбаков в сравнении с другими популяциями Челябинской области и Евразии. / О.Н. Зарипова, С.В. Беляева, Д.С. Сташкевич, Т.А/ Суслова//Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11(20). № 2. – С. 321-323.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЧО	Челябинская область
EFI	European Federation for Immunogenetics / Европейская федерация иммуногенетики
EPT	External Proficiency Testing / внешнее профессиональное тестирование
HLA	Human Leucocyte Antigens / лейкоцитарный антиген человека
MHC	Major Histocompatibility Complex / главный комплекс гистосовместимости
PCR-SSP	Polymerase Chain Reaction with Sequence-Specific Primers / полимеразная цепная реакция с сиквенс-специфическими праймерами
gf	Частота гена в популяции
HF	Частота гаплотипа в популяции
D-value	Неравновесное сцепление

На правах рукописи

Зарипова Ольга Николаевна

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA II КЛАССА МАЛОЙ
НАРОДНОСТИ НАГАЙБАКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В
ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Челябинск – 2022