

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nagirnaja L., Venclovas C., Rull K. et al. Structural and functional analysis of rare missense mutations in human chorionic gonadotrophin β -subunit. *Mol. Hum. Reprod.* 2012, 18, 379-390.
2. Schumacher A., Heinze K., Witte J. et al. Human chorionic gonadotropin as a central regulator of pregnancy immune tolerance. *J Immunol.* 2013, 190, 2650-2658.
3. Schumacher A., Brachwitz N., Sohr S. et al. Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy. *J. Immunol.* 2009, 182, 5488-5497.
4. Заморина С. А., Ширшев С. А. Хорионический гонадотропин – фактор индукции иммунной толерантности при беременности. *Иммунология* 2013, 34(2), 105-107.
5. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2004, 299, 1057-1061.

HORIONIC GONADOTROPIN IN REGULATION OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF T-REGULATORY LYMPHOCYTES

Zamorina S. A.^{1,2}

¹*Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS;*

²*Perm State National Research University, Perm, Russia*

The effect of human chorionic gonadotropin (HCG) on apoptosis and production of IL-10 and TGF- β 1 by isolated pools of natural T-regulatory lymphocytes (nTreg, CD4⁺CD25^{bright}) and precursors of adaptive Treg (aTreg, CD4⁺CD25⁻) in the in vitro system was studied. As a result, we demonstrated that HCG induces apoptosis of nTreg and interferes with aTreg apoptosis, without affecting the production of IL-10 and TGF- β 1 by these cells.

Key words: human chorionic gonadotropin (HCG), T-regulatory lymphocytes (Treg), TGF- β 1, IL-10, apoptosis

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОВ И ГАПЛОТИПОВ СИСТЕМЫ HLA II КЛАССА В ПОПУЛЯЦИИ НАГАЙБАКОВ В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ ПОПУЛЯЦИЯМИ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ И ЕВРАЗИИ

Зарипова О. Н.¹, Беляева С. В.^{1,2},
Сташкевич Д. С.¹, Суслова Т. А.^{1,2}

¹*ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»;*

²*ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови»,
Челябинск, Россия*

В статье освещены вопросы популяционной иммуногенетики, в частности сравнительная характеристика популяции нагайбаков, проживающих в Челябинской области по генам и гаплотипам *HLA* II класса с основными популяциями Челябинской области (русскими, татарами и башкирами) и генетические расстояния популяции нагайбаков с некоторыми популяциями Евразии по генам *HLA* II класса. По результатам исследования популяция нагайбаков по частотам генов и гаплотипов *HLA* II класса в большей степени отличается от популяции башкир Челябинской области. Согласно оценке генетических расстояний к популяции нагайбаков ближе всех по генам *HLA* II класса расположены популяции русских, татар Челябинской области и популяция чуваш.

Ключевые слова: нагайбаки, *HLA*, гаплотипы

Введение. Одним из главных условий адаптации человеческой популяции к условиям окружающей среды и инфекционной нагрузке является генетический контроль иммунного ответа. Результатом воздействия неблагоприятных факторов местообитания явилось выраженное межэтническое разнообразие в распределении частот генов, контролирующих иммунный ответ на тот или иной патоген. Система главного комплекса гистосовместимости человека (*HLA*) является главной генетической системой, обладающей популяционным полиморфизмом, влияющим на частоты встречаемости тех или иных генных специфичностей *HLA* на этническом уровне. Полиморфизм системы *HLA*, характерный для каждой конкретной группы населения, оказывает определяющее влияние на биологическую стабильность этнических групп.

Цель исследования. Установить особенности распределения генов и гаплотипов системы *HLA* II класса в популяции нагайбаков, провести сравнительный анализ частот генов и гаплотипов популяции нагайбаков и основных популяций Челябинской области (русских, татар и башкир), определить место малого народа нагайбаков среди генофондов популяций Челябинской области (русских, татар и башкир) и популяций Евразии.

Материалы и методы. Исследуемая выборка – потенциальные доноры стволовой клетки – представители малой народности нагайбаков (n=112) Челябинской области.

Определение генов *HLA* проводилось методом молекулярного типирования – PCR SSP с использованием наборов реагентов Protrans (Protrans, Germany) [2].

Статистическая обработка. Критерии для анализа: частота гена (GF), стандартная ошибка для генной частоты (SE), частоты двухлокусных, трехлокусных гаплотипов (HF) и неравновесное сцепление (D value). Для их расчета использовали компьютерную программу «Арлекин», версия 3.5 [3]. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Пирсона (χ^2). Данные для сравнительной характеристики по частотам генов и гаплотипов популяций Челябинской области русских, татар и башкир представлены Т. А. Суловой (грант РФФИ № 15-04-05176) [1], а данные 16 популяций Евразии – из международной базы данных The Allele Frequency Net Database (AFND) [4]. Генетические расстояния между

популяциями подсчитывались с помощью кластерного анализа в программе Phylip-3.68.

Основные результаты. На основании установленных особенностей распределения частот специфичностей *HLA-DRB1*, *DQA1*, *DQB1* и их двухлокусных гаплотипов в популяции нагайбаков проведен сравнительный анализ данных с популяциями Челябинской области (русскими, татарами и башкирами). В результате были выявлены следующие статистически значимые отличия:

1. Популяция нагайбаков отличается от популяции русских по следующим генам и гаплотипам: *HLA DRB1*09* (GF=0,05 vs GF=0,01; $\chi^2=6,39$, $p<0,05$), *HLA DRB1*12* (GF=0,04 vs GF=0,01; $\chi^2=6,49$, $p<0,05$) чаще встречаются у нагайбаков, а специфичность *HLA DRB1*15* (GF=0,08 vs GF=0,15; $\chi^2=7,49$, $p<0,05$) – реже. В группе нагайбаков чаще встречаются следующие двухлокусные гаплотипы: *DRB1*07 DQB1*03:01* (HF=0,013 vs HF=0,00; $\chi^2=5,6$, $p<0,05$), *DRB1*09 DQB1*03:03* (HF=0,049 vs HF=0,014; $\chi^2=6,71$, $p<0,05$), *DRB1*12 DQB1*03:01* (HF=0,04 vs HF=0,01; $\chi^2=6,78$, $p<0,05$), *DQA1*03:01 DQB1*03:03* (HF=0,049 vs HF=0,019; $\chi^2=6,78$, $p<0,05$). Частота встречаемости двух гаплотипов *DRB1*15 DQB1*06:02-08* (HF=0,045 vs HF=0,113; $\chi^2=6,78$, $p<0,05$), *DQA1*01:02 DQB1*06:02-08* (HF=0,058 vs HF=0,130; $\chi^2=6,78$, $p<0,05$) была ниже в группе нагайбаков по сравнению с русскими Челябинской области.

2. Популяция нагайбаков отличается от популяции татар следующими особенностями: *HLA DRB1*01* (GF=0,18 vs GF=0,11; $\chi^2=4,6$, $p<0,05$); два двухлокусных гаплотипа *DRB1*01 DQB1*05:01* (HF=0,174 vs HF=0,104; $\chi^2=5,18$, $p<0,05$), *DQA1*01:01 DQB1*05:01* (HF=0,196 vs HF=0,118; $\chi^2=5,71$, $p<0,05$) характеризуются более высокой частотой встречаемости, тогда как два гаплотипа *DRB1*15 DQB1*06:02-08* (HF=0,045 vs HF=0,104; $\chi^2=12,2$, $p<0,05$) и *DQA1*01:02 DQB1*06:02-08* (HF=0,058 vs HF=0,122; $\chi^2=5,97$, $p<0,05$) реже встречаются в популяции нагайбаков по сравнению с татарами.

3. Наибольшие отличия частот встречаемости генных специфичностей и двухлокусных гаплотипов между популяциями нагайбаков и башкир. У нагайбаков чаще встречаются: генные специфичности *HLA DRB1 – DRB1*01* (GF=0,18 vs GF=0,08; $\chi^2=12,8$, $p<0,05$), *DRB1*03* (GF=0,10 vs GF=0,05; $\chi^2=4,51$, $p<0,05$) и двухлокусные гаплотипы *DRB1*01 DQB1*05:01* (HF=0,174 vs HF=0,072; $\chi^2=12,88$, $p<0,05$),

*DRB1*03 DQB1*02:01* (HF=0,103 vs HF=0,051; $\chi^2=4,89$, $p<0,05$) *DQA1*01:01 DQB1*05:01* (HF=0,196 vs HF=0,079; $\chi^2=15,53$, $p<0,05$).

Ряд генных специфичностей и гаплотипов реже обнаруживался в популяции нагайбаков по сравнению с башкирами: *DRB1*12* (GF=0,04 vs GF=0,08; $\chi^2=4,03$, $p<0,05$), *DRB1*13* (GF=0,09 vs GF=0,15; $\chi^2=4,51$, $p<0,05$); *DRB1*12 DQB1*03:01* (HF=0,040 vs HF=0,082; $\chi^2=4,01$, $p<0,05$), *DRB1*15 DQB1*06:02-08* (HF=0,045 vs HF=0,079; $\chi^2=9,11$, $p<0,05$), *DQA1*01:02 DQB1*06:02-08* (HF=0,058 vs HF=0,113; $\chi^2=4,72$, $p<0,05$), *DQA1*01:03 DQB1*06:02-08* (HF=0,040 vs HF=0,110; $\chi^2=8,35$, $p<0,05$).

С помощью программы Phylip 3.68 на основе генов системы *HLA* II класса были рассчитаны генетические расстояния между нагайбаками и 16 популяциями Евразии [4]. На основании матрицы генетических расстояний был проведен кластерный анализ популяций, который распределил популяции по трем основным кластерам и пяти подкластерам. Популяция нагайбаков вошла в общий кластер включающий популяции восточной Европы (поляки, хорваты, белорусы), турков, русских, немцев, татар и чуваш.

Заключение. Сравнительный анализ генов и гаплотипов *HLA* II класса нагайбаков и популяций проживающих в Челябинской об-

ласти (русских, татар и башкир) показал, что наибольшие различия существуют между популяцией нагайбаков и башкир. Иммуногенетическая структура популяции нагайбаков характеризуется наличием 24 трехлокусных гаплотипов, в том числе, выявлены носители редкого гаплотипа *DRB1*07-DQA1*0301-DQB1*0301*, не обнаруженного в других мировых популяциях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сулова Т. А. Иммуногенетический профиль (*HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1*) популяции русских Челябинской области/ Сулова Т. А., Вавилов М. Н., Сташкевич Д. С., Беляева С. В., Хромова Е. Б., Евдокимов А. В., Горелова А. К., Бурмистрова А. Л. // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60. – № 3. – С. 28-35.
2. Downing, J., Guttridge, M.G., Thompson, J. & Darke, C. (2004) Five-locus *HLA* typing of hematopoietic stem cell donor volunteers using PCR sequence specific primers. *Genetic Testing*, 8, 301
3. Excoffier, L. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows / L. Excoffier, HE. Lischer // *Molecular Ecology Resources*. – 2010. – Vol. 10, Is. 3. – P. 564-567.
4. The Allele Frequency Net Database [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.allelefrequencies.net>. (дата обращения: 13.12.2016).

THE DISTRIBUTION OF GENES AND HAPLOTYPES *HLA* II CLASS IN NAGAIBAKS POPULATION IN COMPARISON WITH OTHER POPULATIONS OF THE CHELYABINSK REGION AND EURASIA

Zaripova O. N.¹, Belyaeva S. V.^{1,2}, Stashkevich D. S.¹,
Suslova T. A.^{1,2}

¹Chelyabinsk State University; ²Chelyabinsk Regional blood transfusion station, Chelyabinsk, Russia

The issues of populational immunogenetics are described in this article. In particular, the comparative characteristic of the frequencies of *HLA* II class genes and haplotypes in Nagaibaks population with the main populations of the Chelyabinsk region (Russian, Tatars and Bashkirs) is analyzed. Genetic distances on *HLA* II class genes between Nagaibaks population and some populations of Eurasia are constructed. The results of our research show, that population Nagaibaks is largely different from the population of Bashkirs of Chelyabinsk region on the frequencies of genes and haplotypes of *HLA* II class. According to the assessment of genetic distances on the *HLA* II class genes populations of Russian, Tatar population of the Chelyabinsk region and the Chuvash are the nearest to Nagaibaks population.

Key words: Nagaybaks, *HLA*, haplotypes