



Хамаганова Е.Г.✉, Кузьмина Е.П., Леонов Е.А., Хижинский С.П., Васильева Ю.В.,
Казикова Д.Е., Гапонова Т.В.

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии,
Москва, Россия

HLA-генетические дистанции между донорами гемопоэтических стволовых клеток славянских популяций Восточно-Европейской равнины

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн, написание статьи – Хамаганова Е.Г.; сбор и обработка данных – Кузьмина Е.П., Леонов Е.А., Хижинский С.П., Васильева Ю.В., Казикова Д.Е.; интерпретация данных – Хамаганова Е.Г., Кузьмина Е.П.; представление материалов исследования – Гапонова Т.В.; окончательное одобрение рукописи – все авторы.

Подана: 10.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: ekhamag@mail.ru

Резюме

Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток – широко применяемая терапия пациентов с жизнеугрожающими заболеваниями системы крови. Подбор совместимого неродственного донора затрудняется чрезвычайным полиморфизмом HLA-генов. Географическое положение значительно влияет на частоты HLA-аллелей. Цель работы – изучить HLA-генетические дистанции между донорами гемопоэтических стволовых клеток славянских популяций Восточно-Европейской равнины, а также между другими славянскими и некоторыми евразийскими популяциями. Для вычисления генетических дистанций и построения на их основе филогенетического дерева были использованы данные доноров гемопоэтических стволовых клеток Федерального регистра России, HLA-типированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с помощью секвенирования следующего поколения, а также данные по частотам генов HLA-A, -B, -C, -DRB1 некоторых российских и зарубежных популяций, имеющиеся в открытом доступе. Результаты проведенного исследования показали, с одной стороны, относительную однородность HLA-генетического ландшафта Восточно-Европейской равнины – территории проживания различных славянских популяций, а с другой – наличие некоторых региональных особенностей, которые следует учитывать при планировании региональных приоритетов по привлечению потенциальных доноров в регистры (например, HLA-генетические особенности северных русских). Следует иметь в виду, что генетические дистанции, разделяющие российские популяции разного этнического происхождения, значительно варьируют, что говорит о необходимости включения в регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток представителей разных этносов и популяций.

Ключевые слова: HLA-гены, потенциальные доноры, генетические дистанции, Восточно-Европейская равнина



Khamaganova E. ✉, Kuzminova E., Leonov E., Khizhinskiy S., Vasilyeva Y., Kazikova D., Gaponova T.

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

HLA-Genetic Distances between Hematopoietic Stem Cell Donors of the East European Plain Slavic Populations

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, design, article writing – Khamaganova E.; data collection and processing – Kuzminova E., Leonov E., Khizhinskiy S., Vasilyeva Y., Kazikova D.; interpretation of data – Khamaganova E., Kuzminova E.; presentation of research materials – Gaponova T.; final approval of the manuscript – all authors.

Submitted: 10.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: ekhamag@mail.ru

Abstract

Allogeneic hematopoietic cell transplantation is a widely used therapy for patients with life-threatening diseases of the blood system. The selection of a compatible unrelated donor is hampered by the extreme polymorphism of HLA genes. Geographical location significantly affects the frequencies of HLA alleles. The aim of the work was to study HLA genetic distances between the potential donors of hematopoietic stem cells of the Slavic populations of the East European Plain and other Slavic and some Eurasian populations. To calculate genetic distances and build a phylogenetic tree based on them, were used the data of hematopoietic stem cell donors of the Russian Federal Registry, HLA-typed at the National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Health of Russia using next-generation sequencing, as well as the data on the frequencies of HLA-A, -B, -C, -DRB1 genes of some available Russian and foreign populations. The results of the study showed, on the one hand, the relative homogeneity of the HLA-genetic landscape of the East European Plain, the territory inhabited by various Slavic populations, and on the other hand, the presence of some regional features that should be taken into account in planning regional priorities for attracting potential donors to registries (for example, the HLA-genetic peculiarity of the northern Russian populations). Also the genetic distances separating the Russian populations of different ethnic origins vary significantly, which indicates the need to include representatives of different ethnic groups and populations in the registries of hematopoietic stem cell donors.

Keywords: HLA genes, potential donors, genetic distances, East European Plain

■ ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) – широко применяемая терапия пациентов с жизнеугрожающими заболеваниями системы крови. В отсутствие подходящего родственного донора предпочтительным источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является HLA-совместимый неродственный донор [1]. Подбор совместимого неродственного донора затрудняется

чрезвычайным полиморфизмом HLA-генов. Число аллелей HLA в 2025 году достигло 42 584 [2]. Совпадение по генам HLA-A, -B, -C, -DRB1 по высокому разрешению (т. е. протеиновой последовательности пептидсвязывающей бороздки HLA-молекул) [3, 4] в настоящее время считается «золотым стандартом» для неродственной алло-ТГСК, так как несоответствие по ним ассоциируется с высоким риском смертности [5, 6]. Различия протеиновой последовательности HLA-молекул в значительной степени объясняются иммунными реакциями на патогены и адаптацией к стрессам окружающей среды в разных географических условиях, что ведет к значительной гетерогенности частот HLA-аллелей у разных популяций. Известно, что географическое положение значительно влияет на частоты HLA-аллелей [7–9]. Глобальная закономерность выявляет большое генетическое сходство между географически близкими популяциями [10]. Также большинство популяций, говорящих на языках одной и той же языковой семьи, обычно весьма похожи генетически [11]. Восточно-Европейская равнина – часть Европейской равнины, простирающаяся от побережья Балтийского моря (условной западной границей служит река Висла) до Уральских гор, от Баренцева и Белого морей до Черного, Азовского и Каспийского, в пределах которой отсутствуют значительные природные географические факторы, препятствовавшие миграциям в прошлом.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить HLA-генетические дистанции между донорами гемопоэтических стволовых клеток славянских популяций Восточно-Европейской равнины, а также между другими славянскими и некоторыми евразийскими популяциями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве представителей доноров ГСК русских центральных областей России исследованы доноры Федерального регистра (ФР) Российской Федерации, самоопределившиеся как русские, которые были рекрутированы в ФР группой рекрутинга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России во всех областях Центрального федерального округа (ЦФО) России, за исключением Москвы и Московской области, и затем HLA-типированы в лаборатории тканевого типирования того же центра как минимум по 5 генам (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) в высоком разрешении. От всех доноров было получено информированное согласие.

Геномную ДНК выделяли из крови, собранной в пробирки с ЭДТА. HLA-типирование проводили методом секвенирования нового поколения (NGS – next-generation sequencing) с помощью одного из перечисленных наборов: AllType NGS assays (One Lambda, США), PARAllele (ParSeq Lab, Россия), NGSgo (GenDx, Нидерланды), AlloSeq Tx (CareDx, США). Амплификация HLA-генов проводилась с полным покрытием для генов класса I и без 1-го экзона для генов класса II (или со 2-го по 4-й экзон при использовании наборов PARAllele (ParSeq Lab, Россия)). Библиотеки готовили в соответствии с рекомендациями производителей. Секвенирование осуществляли на платформе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора реагентов для секвенирования MiSeq Reagent Kit v2 (Illumina, США). Анализ полученных последовательностей HLA-генов проходил при помощи соответствующих компьютерных программ производителей наборов.



Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы Arlequin 3.5 Arlequin (An Integrated Software for Population Genetics Data Analysis) [12] методом максимального правдоподобия с использованием алгоритма максимизации ожидания результатов [13]. Для дальнейшей статистической обработки полученные результаты были редуцированы до 2-го поля, если HLA-типирование было проведено с более высоким разрешением (на уровне 3–4-го полей). Для вычисления генетических дистанций (ГД) и построения на их основе филогенетического дерева были использованы данные доноров ФР, ранее HLA-типированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: 119 доноров, самоопределившихся как русские из Вологодской области, в качестве представителей северных русских [14]; 89 доноров, рекрутированных в ЦФО и самоопределившихся как украинцы. Также были использованы сведения по частотам HLA-генов доноров ГСК восточнославянских популяций, имеющиеся в открытом доступе: русских Ростова-на-Дону в качестве представителей южнорусской популяции [15], белорусов [16], украинцев Казахстана [17]. Кроме этих популяций в исследование были включены данные доноров с иной этнической принадлежностью, HLA-типированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: 327 доноров, рекрутированных в Поволжском федеральном округе и самоопределившихся как татары, 136 доноров Поволжского федерального округа, самоопределившихся как башкиры, 150 доноров Забайкальского края с самоидентификацией как буряты [18], 114 доноров-осетин (Республика Северная Осетия – Алания) [18]. В исследовании были использованы данные по частотам генов HLA-A, -B, -C, -DRB1 некоторых российских и зарубежных популяций, имеющиеся в открытом доступе: чеченцы [19], поляки [20], чехи [18], сербы [21], македонцы [22], румыны [18], турки [18], немцы [23], финны [24], саамы Норвегии [25]. ГД определяли по методу Нея при помощи компьютерной программы Phylip (версия 3.69) [26]. Для визуального представления гипотетической модели родства популяций на основе полученных данных генетических расстояний проведено построение незакоренной дендрограммы (программы Phylip 3.69 [26] и MEGA5.1 [27]).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

На уровне высокого разрешения (2-го поля) у русских ЦФО было выявлено 43 аллели гена HLA-A (представлены в таблице), которые принадлежали к 16 группам HLA-аллелей, из которых самой многочисленной и высокочастотной группой являлась A*02 (29,6%), а наиболее высокочастотной аллелью – A*02:01 (28,2%). 73 аллели гена HLA-B принадлежали 29 группам аллелей. Наиболее высокочастотная группа аллелей – HLA-B*07 (12,9%), наиболее высокочастотная аллель – B*07:02 (12,1%). Среди 14 групп аллелей гена HLA-C наиболее высокочастотной являлась HLA-C*07 (27,8%), наиболее высокочастотная аллель – HLA-C*04:01 (13,8%). 57 аллелей гена HLA-DRB1 принадлежали 13 группам аллелей, наиболее высокочастотная группа – DRB1*07(14,3%), наиболее высокочастотная аллель – DRB1*07:01 (14,2%). Распределение гетерозигот во всех HLA-генах соответствовало закону Харди – Вайнберга.

Поскольку не для всех популяций, привлеченных к определению ГД, имелись данные по HLA-генам, типированным на уровне 2-го поля и/или гену DQB1, ГД вычислялись по частотам групп аллелей генов HLA-A, -B, -C, -DRB1, они представлены на рис. 1. ГД могут варьировать от 0 до 100%. Чем меньше ГД, тем больше генетическое родство изучаемых популяций, чем больше ГД, тем популяции генетически более

Частота HLA-аллелей и групп HLA-аллелей генов HLA-A, -B, -C, -DRB1
Frequency of HLA-alleles and HLA-allele group of HLA-A, -B, -C, -DRB1 genes

HLA-аллели	Частота HLA-аллели	Группа HLA-аллелей	Частота группы HLA-аллелей
A*01:01	0,117632	A*01	0,11941
A*01:02	0,001016		
A*01:03	0,000762		
A*02:01	0,282012	A*02	0,295731
A*02:02	0,000508		
A*02:05	0,006606		
A*02:06	0,003557		
A*02:07	0,000762		
A*02:09	0,000508		
A*02:17	0,000762		
A*02:228	0,000254		
A*02:24	0,000254		
A*02:35	0,000254		
A*02:629	0,000254		
A*03:01	0,136433	A*03	0,137957
A*03:02	0,001270		
A1*03:22	0,000254		
A*11:01	0,059197	A*11	0,059451
A*11:03	0,000254		
A*23:01	0,028709	A*23	0,028709
A*24:02	0,105437	A*24	0,107469
A*24:03	0,001778		
A*24:07	0,000254		
A*25:01	0,054370	A*25	0,054624
A*25:03	0,000254		
A*26:01	0,042175	A*26	0,042937
A*26:08	0,000762		
A*29:01	0,005081	A*29	0,012703
A*29:02	0,007368		
A*29:10	0,000254		
A*30:01	0,022612	A*30	0,026677
A*30:02	0,001778		
A*30:04	0,002287		
A*31:01	0,022358	A*31	0,022612
A*31:08	0,000254		
A*32:01	0,028201	A*32	0,028201
A*33:01	0,011941	A*33	0,018801
A*33:03	0,006860		
A*66:01	0,006606	A*66	0,006606
A*68:01	0,031504	A*68	0,037093
A*68:02	0,005335		
A*68:24	0,000254		
A*69:01	0,001016	A*69	0,001016



Продолжение таблицы

HLA-аллели	Частота HLA-аллели	Группа HLA-аллелей	Частота группы HLA-аллелей
B*07:02	0,121443	B*07	0,129319
B*07:04	0,003049		
B*07:05	0,002287		
B*07:06	0,001270		
B*07:10	0,000762		
B*07:370	0,000254		
B*07:47	0,000254		
B*08:01	0,061738	B*08	0,061738
B*13:01	0,000254	B*13	0,055894
B*13:02	0,055640		
B*14:01	0,001270	B*14	0,02312
B*14:02	0,021850		
B*15:01	0,050559	B*15	0,059196
B*15:03	0,000254		
B*15:08	0,000508		
B*15:10	0,000254		
B*15:11	0,000254		
B*15:16	0,000762		
B*15:17	0,004319		
B*15:18	0,000762		
B*15:24	0,000762		
B*15:39	0,000508		
B*15:NEW	0,000254		
B*18:01	0,079522	B*18	0,080538
B*18:03	0,001016		
B*27:02	0,011179	B*27	0,052337
B*27:05	0,039380		
B*27:07	0,000508		
B*27:12	0,000508		
B*27:14	0,000762		
B*35:01	0,063770	B*35	0,108739
B*35:02	0,010925		
B*35:03	0,028201		
B*35:08	0,005589		
B*37:01	0,008384	B*37	0,008638
B*37:02	0,000254		
B*38:01	0,038364	B*38	0,038364
B*39:01	0,021341	B*39	0,027692
B*39:06	0,004827		
B*39:24	0,001524		
B*40:01	0,029472	B*40	0,055386
B*40:02	0,025152		
B*40:06	0,000508		
B*40:NEW	0,000254		

Продолжение таблицы

HLA-аллели	Частота HLA-аллели	Группа HLA-аллелей	Частота группы HLA-аллелей
B*41:01	0,006098	B*41	0,027694
B*41:02	0,021596		
B*44:02	0,048526	B*44	0,102896
B*44:03	0,035569		
B*44:05	0,007114		
B*44:27	0,011179		
B*44:321	0,000254		
B*44:329	0,000254		
B*45:01	0,001270	B*45	0,001270
B*46:01	0,000762	B*46	0,000762
B*47:01	0,003049	B*47	0,003049
B*48:01	0,003049	B*48	0,003049
B*49:01	0,014482	B*49	0,014482
B*50:01	0,010671	B*50	0,010671
B*51:01	0,044207	B*51	0,044969
B*51:05	0,000254		
B*51:08	0,000254		
B*51:09	0,000254		
B*52:01	0,024644	B*52	0,024644
B*53:01	0,002541	B*53	0,002541
B*54:01	0,000508	B*54	0,000508
B*55:01	0,008892	B*55	0,008892
B*56:01	0,013974	B*56	0,013974
B*57:01	0,028455	B*57	0,029471
B*57:02	0,000762		
B*57:41	0,000254		
B*58:01	0,008638	B*58	0,008638
B*73:01	0,001524	B*73	0,001524
C*01:02	0,035823	C*01	0,035823
C*02:02	0,065295	C*02	0,065803
C*02:06	0,000254		
C*02:08	0,000254		
C*03:02	0,006098	C*03	0,100102
C*03:03	0,040396		
C*03:04	0,053354		
C*03:113	0,000254		
C*04:01	0,138211	C*04	0,138211
C*05:01	0,036077	C*05	0,036331
C*05:37	0,000254		
C*06:02	0,107215	C*06	0,107469
C*06:03	0,000254		



Продолжение таблицы

HLA-аллели	Частота HLA-аллели	Группа HLA-аллелей	Частота группы HLA-аллелей
C*07:01	0,113059	C*07	0,278456
C*07:02	0,136179		
C*07:04	0,026169		
C*07:06	0,000508		
C*07:126	0,000254		
C*07:18	0,002033		
C*07:68	0,000254		
C*08:01	0,001524	C*08	0,026677
C*08:02	0,023120		
C*08:03	0,002033		
C*12:02	0,024136	C*12	0,133384
C*12:03	0,109248	C*14	0,009654
C*14:02	0,009400		
C*14:03	0,000254		
C*15:02	0,018547	C*15	0,028455
C*15:04	0,000762		
C*15:05	0,005335		
C*15:06	0,000254		
C*15:13	0,003557		
C*16:01	0,006860	C*16	0,013466
C*16:02	0,004319		
C*16:04	0,002033		
C*16:74	0,000254		
C*17:01	0,003303	C*17	0,024898
C*17:03	0,021341		
C*17:38	0,000254		
C*18:01	0,000508	C*18	0,00127
C*18:02	0,000762		
DRB1*01:01	0,112043	DRB1*01	0,126779
DRB1*01:02	0,012449		
DRB1*01:03	0,002033		
DRB1*01:04	0,000254		
DRB1*03:01	0,074949	DRB1*03	0,074949
DRB1*04:01	0,037348	DRB1*04	0,103659
DRB1*04:02	0,013720		
DRB1*04:04	0,028709		
DRB1*04:05	0,003303		
DRB1*04:06	0,000762		
DRB1*04:07	0,005081		
DRB1*04:08	0,006098		
DRB1*04:10	0,000508		
DRB1*04:232	0,000254		
DRB1*04:50	0,000254		
DRB1*04:92	0,000254		

Окончание таблицы

HLA-аллели	Частота HLA-аллели	Группа HLA-аллелей	Частота группы HLA-аллелей
DRB1*07:01	0,142276	DRB1*07	0,14253
DRB1*07:02	0,000254		
DRB1*08:01	0,032774	DRB1*08	0,038617
DRB1*08:02	0,000508		
DRB1*08:03	0,003557		
DRB1*08:04	0,001270		
DRB1*08:10	0,000254		
DRB1*08:77	0,000254		
DRB1*09:01	0,011941	DRB1*09	0,011941
DRB1*10:01	0,008638	DRB1*10	0,008638
DRB1*11:01	0,070884	DRB1*11	0,128048
DRB1*11:02	0,001016		
DRB1*11:03	0,008384		
DRB1*11:04	0,047002		
DRB1*11:11	0,000508		
DRB1*11:12	0,000254		
DRB1*12:01	0,019309	DRB1*12	0,020325
DRB1*12:02	0,000762		
DRB1*12:03	0,000254		
DRB1*13:01	0,072663	DRB1*13	0,136432
DRB1*13:02	0,028963		
DRB1*13:03	0,032774		
DRB1*13:05	0,001016		
DRB1*13:15	0,000762		
DRB1*13:95	0,000254		
DRB1*14:01	0,012449	DRB1*14	0,01753
DRB1*14:02	0,000254		
DRB1*14:03	0,000254		
DRB1*14:04	0,000762		
DRB1*14:06	0,000762		
DRB1*14:07	0,000508		
DRB1*14:12	0,000254		
DRB1*14:54	0,002287		
DRB1*15:01	0,121951	DRB1*15	0,141006
DRB1*15:02	0,018547		
DRB1*15:04	0,000254		
DRB1*15:40	0,000254		
DRB1*16:01	0,047510	DRB1*16	0,049542
DRB1*16:02	0,001778		
DRB1*16:05	0,000254		

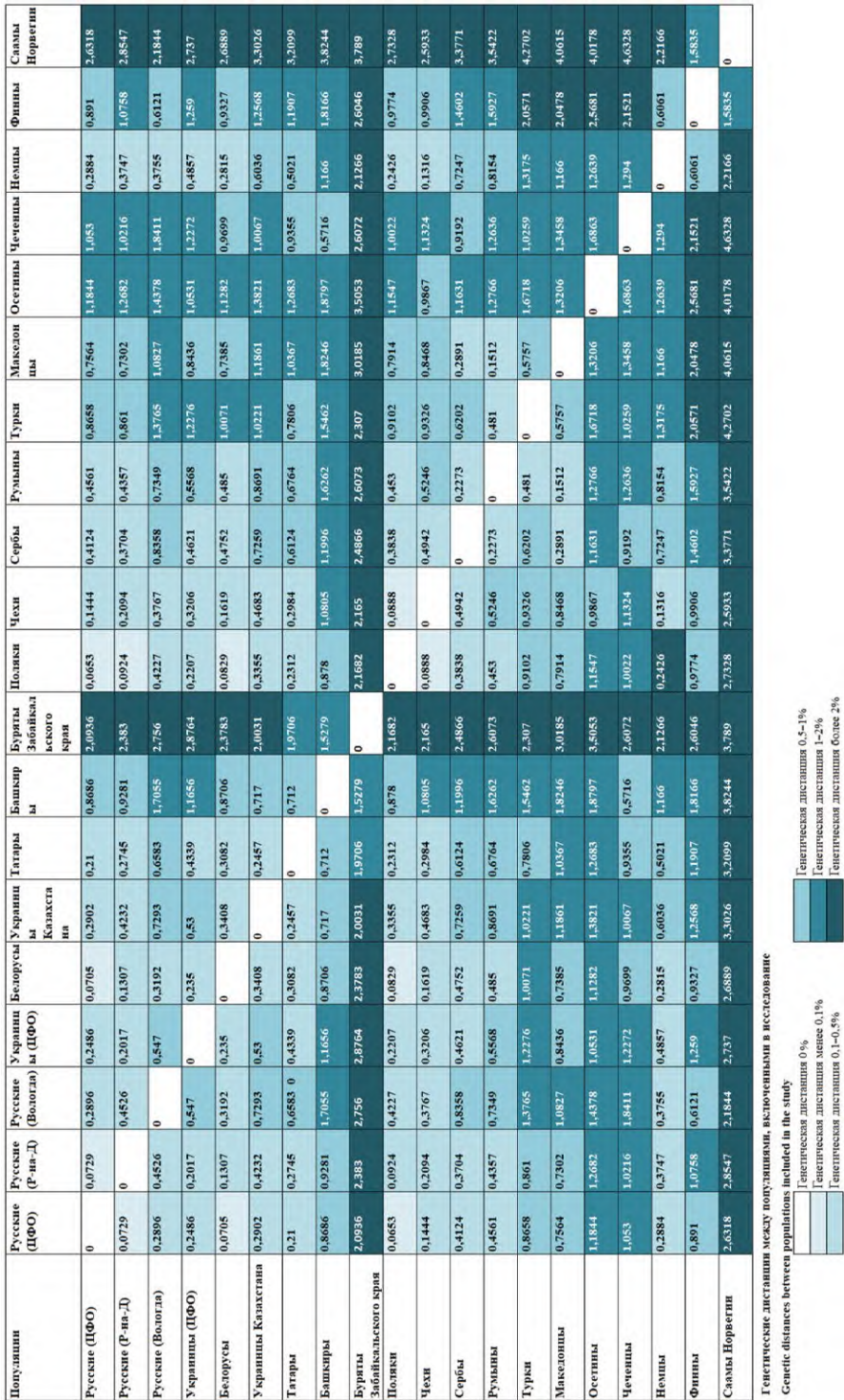


Рис. 1. Генетические дистанции между исследованными популяциями
Fig. 1. Genetic distances between the studied populations

различны [26]. Три популяции из включенных в исследование отделялись друг от друга наименьшими ГД (0,065–0,083) – русские ЦФО, белорусы и поляки (рис. 1). Русские Ростова-на-Дону были HLA-генетически наиболее близки русским ЦФО (ГД=0,073) и полякам (ГД=0,092) и находились немного дальше от белорусов (ГД=0,131). Белорусы оказались наиболее близки с русскими ЦФО (ГД=0,071) и поляками (ГД=0,083). Поляки по частотам HLA-генов наименее отличались от русских ЦФО, русских Ростова-на-Дону, белорусов и чехов (ГД=0,089). Все остальные популяции, включенные в исследование, разделялись более значительными ГД. Русским Вологды HLA-генетически были наиболее близки русские ЦФО (ГД=0,290), однако ГД между ними в 2–3 раза превосходили дистанции между русскими ЦФО и русскими Ростова-на-Дону, белорусами и поляками. Доноры, которые были рекрутированы в ЦФО и самоопределились как украинцы, были наиболее близки с русскими Ростова-на-Дону (ГД=0,202), поляками (ГД=0,220), белорусами (ГД=0,225) и русскими ЦФО (0,249), эта популяция украинцев отделялась гораздо более значительно от татар (ГД=0,434), чем украинцы Казахстана (ГД=0,246). ГД между украинцами ЦФО и украинцами Казахстана достигала различий в 0,530. Украинцы Казахстана были наиболее близки к татарам (ГД=0,246) и русским ЦФО (0,290). Из популяций, включенных в исследование, наиболее удаленными от других являлись буряты и саамы. ГД, отделяющие бурят от иных популяций, варьировали от 1,971 (с татарами) до 3,789 (с саамами). ГД, отделяющие саамов, варьировали от 1,584 (с финнами) до 4,633 (с чеченцами).

Неукорененное (т. е. с неизвестным общим предком) филогенетическое дерево, построенное на основе ГД и показывающее HLA-генетическое родство популяций, включенных в исследование, представлено на рис. 2.

Популяции русских ЦФО, русских Ростова-на-Дону, белорусов и поляков располагались в центральной части дерева, от которой отходили 3 основных кластера популяций. Из популяций, географически находящихся в основном к югу от популяций центральной части, наиболее близко к центральным располагались украинцы ЦФО, далее отпочковывалась значительной длины ветвь осетин, затем – ветви балканских популяций (сербы, македонцы, румыны) и турок. Второй кластер образовывали популяции, географически находившиеся в основном к востоку от популяций центра.

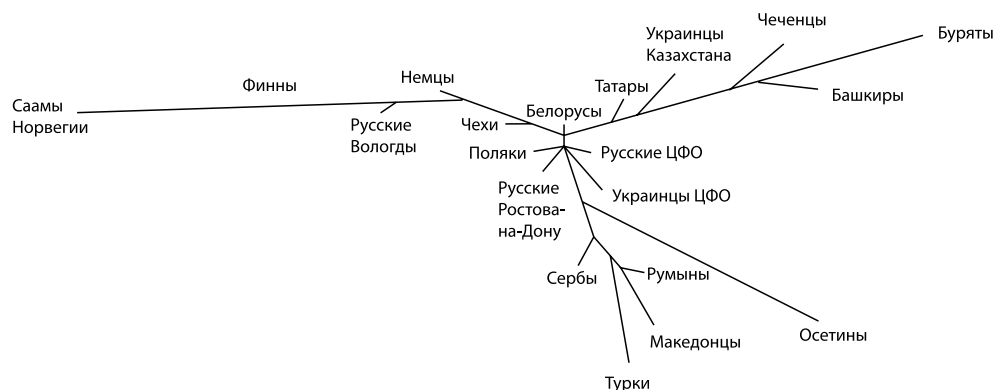


Рис. 2. Филогенетическое дерево исследованных популяций
Fig. 2. Phylogenetic tree of the studied populations



Среди этих популяций ближе всего к популяциям, расположенным в центре, находились татары, затем отпочковывалась ветвь украинцев Казахстана, далее ветви чеченцев и башкир; наиболее удаленной популяцией были буряты. Третий кластер образовывали популяции, географически находившиеся к западу и северу от центральных. Из них наиболее близкими к центральным популяциям являлись чехи, далее располагались немцы, русские Вологды, финны. Наиболее удаленной популяцией были саамы Норвегии.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено исследование HLA-генетических дистанций между потенциальными донорами ГСК – представителями славянских популяций Восточно-Европейской равнины в сравнении с некоторыми другими популяциями славян и евразийских этносов, основанное на частотах групп аллелей генов HLA-A, -B, -C, -DRB1, типирование которых обязательно при неродственной алло-ТГСК [4]. В России работы, исследующие различные российские популяции на уровне высокого разрешения, до сих пор единичны [15, 28, 29]. К тому же они не всегда учитывают региональные особенности доноров, например в исследовании Smirnova et al. [29] приводятся данные доноров, рекрутированных по всей европейской части России. Работы, изучающие российские популяции с разрешением на уровне групп HLA-аллелей, более многочисленны, поэтому данное исследование проводилось на основании сведений по группам HLA-аллелей. За точку отсчета взята популяция потенциальных доноров ГСК – русских центральных областей России (исключение – Москва и Московская область как регионы с наиболее значимыми миграционными потоками). Исследование показало значительную HLA-генетическую близость популяций русских центральных областей России, белорусов, поляков, а также южных русских. Северные русские, представленные донорами ГСК из Вологды, отличались от этих популяций более значительно, что согласуется с данными, полученными при исследовании маркёров Y-хромосомы и митохондрий [30]. По этим данным имеется общий кластер восточных славян и поляков, исключением из которого являются северные русские популяции, которые несколько тяготеют к соседним финно-угорским популяциям. Полученные результаты в большей степени объясняются отсутствием серьезных природных географических факторов, в прошлом препятствующих миграциям в пределах Восточно-Европейской равнины. По маркёрам Y-хромосомы и митохондрий западные и восточные славяне в целом весьма схожи, а южные славяне, напротив, группируются с географически близкими им неславянскими популяциями [30], что подтверждается и нашим исследованием, в котором популяции южных славян, представленные сербами и македонцами, отделяются от представителей восточнославянских популяций и поляков более значительными ГД, чем от географически близких южным славянам румын. К сожалению, в доступной литературе отсутствуют данные о частотах аллелей или групп аллелей генов HLA-A, -B, -C, -DRB1 у украинцев, за исключением данных об украинцах Казахстана. Украинцы – одно из этнических меньшинств Казахстана, появившееся там в результате нескольких волн миграции с конца XVIII века по XX век [17]. Поскольку наиболее HLA-генетически близки к ним оказались татары, можно предполагать, что за это время произошла некоторая метисация популяции украинцев, исследованной в этой работе [17]. Нельзя также исключить, что это случайное отклонение, связанное с небольшим размером выборки

(всего 105 образцов). Вторая популяция украинцев, вошедшая в наше исследование, состояла из доноров нашего регистра с самоидентификацией как украинцы и тоже была немногочисленна. Данная популяция HLA-генетически наиболее близка к южным русским, хотя эти доноры-украинцы были рекрутированы в ЦФО.

Известно, что на Северном Кавказе структуризация генофонда соответствует не столько географии, сколько лингвистической классификации [30]. Это объясняет причину того, что, несмотря на географическую близость, представители нахской ветви северокавказской лингвистической семьи (чеченцы) и иранской ветви индо-европейской семьи (осетины) были весьма удалены друг от друга по ГД и располагались на разных ветвях нашего филогенетического дерева. Также известно, что саамы, принадлежащие к уральской лингвистической семье, являются генетическим исключением среди европейских популяций, чье происхождение трудно определить. Предполагается вклад в их генофонд северных как европейских, так и азиатских популяций [25].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ генетических дистанций по генам HLA-A, -B, -C, -DRB1 показал как относительную однородность HLA-генетического ландшафта Восточно-Европейской равнины – территории проживания различных славянских популяций, так и имеющиеся региональные особенности. При планировании региональных приоритетов по привлечению потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток в регистры следует учитывать, что северные русские HLA-генетически более удалены от других популяций славян Восточно-Европейской равнины, а генетические дистанции, разделяющие российские популяции разного этнического происхождения, значительно варьируют, что говорит о необходимости включения в регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток представителей разных этносов и популяций с учетом регионального разнообразия.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parovichnikova E.N., Gaponova T.V., Drovkov M.Y. (ed.) (2024) *Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. Practical guide*. Moscow: Praktika. (In Russian)
2. IPD-IMGT/HLA Version report – 3.60 (2025-04). Available at: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/release/v360>/<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/release/v360> (accessed: 30.05.2025).
3. Nunes E., Heslop H., Fernandez-Vina M., et al. Definitions of histocompatibility typing terms: Harmonization of Histocompatibility Typing Terms Working Group. *Hum Immunol*. 2011;72(12):1214–6. DOI: 10.1016/j.humimm.2011.06.002
4. Standards for histocompatibility and immunogenetics testing. Version 8.1. Effective from 1 January 2024. Available at: <https://efi-web.org/committees/standards-committee.pdf> (accessed: 30.05.2025).
5. Lee S.J., Klein J., Haagenson M., et al. High-resolution donor recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110(13):4576–83. DOI: 10.1182/blood-2007-06-097386
6. Morishima Y., Kashiwase K., Matsuo K., et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood*. 2015;125(7):1189–97. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604785
7. Arrieta-Bolanos E., Hernandez-Zaragoza D.I., Barquera R. An HLA map of the world: a comparison of HLA frequencies in 200 worldwide populations reveals diverse patterns for class I and class II. *Front. Genet*. 2023 Mar 23;14:866407. DOI:10.3389/fgene.2023.866407
8. Riccio M.E., Buhler S., Nunes J.M., et al. 16th IHIW: analysis of HLA Population Data, with updated results for 1996 to 2012 workshop data (AHPD project report). *Int. J. Immunogenet*. 2013;40(1):21–30. DOI: 10.1111/iji.12033
9. Sanchez-Mazas A., Nunes J.M. The most frequent HLA alleles around the world: A fundamental synopsis. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2024;3(7):101559. DOI: [org/10.1016/j.beha.2024.101559](https://doi.org/10.1016/j.beha.2024.101559)
10. Gonzalez-Galarza F.F., McCabe A., Melo Dos Santos E.J., et al. Snapshot of human leukocyte antigen (HLA) diversity using data from the Allele Frequency Net Database. *Hum. Immunol*. 2021;82(7):496–504. DOI: [org/10.1016/j.humimm.2020.10.004](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2020.10.004)
11. Barbieri C., Blasí D.E., Arango-Isaza E., et al. A global analysis of matches and mismatches between human genetic and linguistic histories. *PNAS*. 2022;119(47):e2122084119. DOI: [org/10.1073/pnas.2122084119](https://doi.org/10.1073/pnas.2122084119)



12. Arlequin: An Integrated Software for Population Genetics Data Analysis [cmpg.unibe.ch]. Arlequin ver.3.5.2.2 [released on 02.08.2015]. Available at: <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/>. Date of accessed: 30.05.2025.
13. Excoffier L, Slatkin M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. *Mol. Biol. Evol.* 1995;12(5):921–7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040269
14. Kuzminova E.P., Khizhinsky S.P., Abdrakhimova A.R., et al. Immunogenetic characteristics of potential donors of hematopoietic stem cells in the Vologda Region. *Bulletin of Hematology*. 2023;19(3):83–4. (in Russian)
15. Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Kudina E.E., et al. Study of Polymorphism of Immune Response Genes Using Next-Generation Sequencing. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2025;70(3):182–9. DOI: [org/10.51620/0869-2084-2025-70-3-182-189](https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-3-182-189) (in Russian)
16. Bubnova L.N., Glaz E.V., Kuzmich E.V., et al. Genetic diversity of potential donors of hematopoietic stem cells of the Russian and Belarusian registries. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2023;9(1):7–17. DOI: [org/10.34883/PI.2023.9.1.008](https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.1.008) (in Russian)
17. Abdrakhmanova S., Turganbekova A., Almawi W.Y. Origin of the Ukrainian minority of Kazakhstan as inferred from HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 alleles and haplotypes distribution. *HLA*. 2021;98(6):525–35. DOI: [org/10.1111/tan.14377](https://doi.org/10.1111/tan.14377)
18. Allele Frequency Net Database. Available at: <https://www.allelefrequencies.net>. Date of accessed: 30.05.2025.
19. Loginova M., Smirnova D., Kutayavina S., et al. Chechens from Chechen Republic, Russia. *HLA*. 2020;96:83–4. DOI: [10.1111/tan.13916](https://doi.org/10.1111/tan.13916)
20. Schmidt A.H., Solloch U.V., Pingel J., et al. High-resolution human leukocyte antigen allele and haplotype frequencies of the Polish population based on 20,653 stem cell donors. *Hum. Immunol.* 2011;72(7):558–65. DOI: [10.1016/j.humimm.2011.03.010](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.03.010)
21. Andric Z., Popadic D., Jovanovic B., et al. HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 allele and haplotype frequencies in the Serbian population. *Hum. Immunol.* 2014;75(3):218–226. DOI: [org/10.1016/j.humimm.2013.12.009](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.12.009)
22. Kirijas M., Genadieva Stavrik S., Senev A., et al. HLA-A, -B, -C and -DRB1 allele and haplotype frequencies in the Macedonian population based on a family study. *Hum. Immunol.* 2018;79(3):145–53. DOI: [org/10.1016/j.humimm.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.12.003)
23. Schmidt A.H., Baier D., Solloch U.V., et al. Estimation of high-resolution HLA-A, -B, -C, -DRB1 allele and haplotype frequencies based on 8862 German stem cell donors and implications for strategic donor registry planning. *Hum. Immunol.* 2009;70(11):895–902. DOI: [10.1016/j.humimm.2009.08.006](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.08.006)
24. Haimila K., Perasaari J., Linjama T., et al. HLA antigen, allele and haplotype frequencies and their use in virtual panel reactive antigen calculations in the Finnish population. *Tissue Antigens*. 2013;81(1):35–43. DOI: [10.1111/tan.12036](https://doi.org/10.1111/tan.12036)
25. Harbo H.F., Riccio M.E., Lorentzen A.R., et al. Norwegian Sami differs significantly from other Norwegians according to their HLA profile. *Tissue Antigens*. 2010;75(3):207–17. DOI: [org/10.1111/j.1399-0039.2009.01425.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2009.01425.x)
26. PHYLIP Phylogeny Inference. PHYLIP Package Version 3.69. Available at: <https://home.cc.umanitoba.ca/~psgends/doc/Phylip/main.html>. Date of accessed: 30.05.2025.
27. Tamura K., Peterson D., Peterson N., et al. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Molecular Biology and Evolution*. 2011;28(10):2731–9. DOI: [10.1093/molbev/msr121](https://doi.org/10.1093/molbev/msr121)
28. Khamaganova E.G., Leonov E.A., Abdrakhimova A.R., et al. HLA diversity in the Russian population assessed by next generation sequencing. *Medical Immunology*. 2021;23(3):509–22. DOI: [10.15789/1563-0625-HDI-2182](https://doi.org/10.15789/1563-0625-HDI-2182) (in Russian)
29. Smirnova D., Loginova M., Druzhinina S., et al. Distributions of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles typed by next generation sequencing in Russian volunteer donors. *HLA*. 2023;101(6):623–33. DOI: [10.1111/tan.15007](https://doi.org/10.1111/tan.15007)
30. Balanovskiy O.P. (2015) *Gene Pool of Europe*. Moscow: Publishing House of Scientific Publications KMK. (in Russian)