



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ HLA-DRB В ПОПУЛЯЦИИ САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ, ОТ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ АНТИГЕНОВ К АЛЛЕЛЬНОМУ РАЗНООБРАЗИЮ

¹Зиядуллаева Г. З. ORCID ID 0009-0009-8307-9490,

¹Душанова Г. А. ORCID ID 0000-0003-0971-5160,

²Зиядуллаев Ш. Х. ORCID ID 0000-0002-9309-3933,

²Рузыбакиева М. М. ORCID ID 0000-0002-5982-945X

¹Самаркандский государственный университет имени Шарофа Рашидова, Самарканд,
Республика Узбекистан, e-mail: gavhardushanova456@gmail.com;

²Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан,
Ташкент, Республика Узбекистан

Изучение генетического разнообразия системы человеческих лейкоцитарных антигенов является актуальной задачей современной иммунологии и популяционной генетики, так как позволяет понять особенности регуляции иммунной системы и сформировать эталонные иммуногенетические профили региональных популяций. Целью данного исследования было определение распределения функциональных вариантов генов, участвующих в иммунном ответе, у здорового населения Самаркандской области. Для исследования были отобраны образцы крови 67 практически здоровых жителей региона, представителей одной этнической группы, и проведено молекулярно-генетическое исследование с использованием высокоточных методов генотипирования. В ходе анализа определены основные функциональные варианты исследованных генов и их паралогов, изучено их сочетание в гаплотипах, оценены уровень гетерозиготности и популяционная структура. Результаты показали высокий полиморфизм локусов, значительную генетическую диверсификацию и присутствие паралогичных генов, которые играют важную роль в формировании гаплотипов и поддержании иммунного разнообразия популяции. Полученные данные позволяют создать эталонный иммуногенетический профиль населения Самаркандской области, который может быть использован в клинической практике, трансплантологии, оценке предрасположенности к иммунным заболеваниям и для проведения дальнейших популяционных исследований. Работа подчеркивает значимость комплексного анализа генетического разнообразия для понимания иммунных особенностей региона и развития персонализированной медицины.

Ключевые слова: система HLA, HLA-DRB1, полиморфизм аллелей, иммуногенетика, генотипирование, ПЦР-SSP, паралоги DRB3/4/5, популяционная генетика

MOLECULAR GENETIC CHARACTERIZATION OF HLA-DRB GENE POLYMORPHISM IN THE SAMARKAND REGION POPULATION: FROM SEROLOGICAL ANTIGENS TO ALLELIC DIVERSITY

¹Ziyadullaeva G. Z. ORCID ID 0009-0009-8307-9490,

¹Dushanova G. A. ORCID ID 0000-0003-0971-5160,

²Ziyadullaev Sh. Kh. ORCID ID 0000-0002-9309-3933,

²Ruzibakieva M. R. ORCID ID 0000-0002-5982-945X

¹Sharof Rashidov Samarkand State University, Samarkand, Republic of Uzbekistan,
e-mail: gavhardushanova456@gmail.com;

²Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences
of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

The study of genetic diversity in the human leukocyte antigen system is a relevant task in modern immunology and population genetics, as it allows understanding the features of immune system regulation and creating reference immunogenetic profiles for regional populations. The aim of this study was to determine the distribution of functional variants of genes involved in immune response among the healthy population of the Samarkand region. Blood samples were collected from 67 practically healthy residents of the region, all belonging to a single ethnic group, and molecular genetic analysis was performed using high-precision genotyping methods. The study identified the main functional variants of the investigated genes and their paralogs, examined their combinations in haplotypes, and assessed heterozygosity levels and population structure. The results revealed high polymorphism of the loci, significant genetic diversification, and the presence of paralogous genes, which play an important role in haplotype formation and maintaining population immune diversity. These findings allow the creation of a reference immunogenetic profile for the population of the Samarkand region, which can be used in clinical practice, transplantation, evaluation of predisposition to immune-related diseases, and further population studies. This work highlights the importance of a comprehensive analysis of genetic diversity for understanding regional immune characteristics and developing personalized medicine.

Keywords: HLA system, HLA-DRB1, allele polymorphism, immunogenetics, genotyping, PCR-SSP, DRB3/4/5 paralogs, population genetics

Введение

На сегодняшний день изучение иммунной системы и генов, участвующих в ее регуляции, а также функций, в которых они участвуют, является одной из актуальных проблем. Система HLA (Human Leukocyte Antigens – человеческие лейкоцитарные антигены) обладает высокой полиморфностью [1–3]. В настоящее время изучение этой системы в профиле различных народов и этнических групп необходимо для разработки HLA-профиля каждой популяции, что обеспечивает понимание регуляции иммунной системы и развитие показателей ее высокой или низкой активности. Сегодня актуально изучение особенностей иммуногенетического профиля, определяемого историческим развитием различных этнических групп и отношениями между популяциями. Знание «нормального» распределения HLA-генов и антигенов в отдельных популяциях важно для выявления связи HLA с заболеваниями, характерными для конкретных регионов, а также для понимания генетических основ патогенеза различных болезней [4, 5]. С другой стороны, данные о фенотипе и генотипе HLA популяции вместе с историческими, лингвистическими и другими исследованиями могут дать интересную информацию для определения происхождения различных этнических групп. Известно, что гены и антигены HLA участвуют в иммунных ответах, обеспечивая не только иммунный гомеостаз организма, но и взаимодействие иммунной системы с другими системами организма – нервной, эндокринной и другими, а также межклеточные взаимодействия во всех физиологических процессах [6, 7]. Изучение генов системы HLA и их аллелей на уровне конкретной популяции позволяет разработать маркеры на уровне HLA для этой популяции и предсказывать вероятность возникновения заболеваний [8, 9]. Исследование генов HLA класса I имеет большое значение при трансплантации органов для решения проблемы гистосовместимости, а эти данные широко применяются в клинической практике. Известно, что население Самаркандской области исторически характеризуется богатым этногенезом. Согласно историческим данным, формирование узбекского народа связано с участием двух крупных расовых элементов кавказского и монголоидного. Поэтому изучение HLA-профиля населения Самаркандской области является актуальной задачей. На сегодняшний день учеными широко применяется интеграционный подход к изучению системы HLA. Для этого создана международная биоин-

формационная база, в которую исследователи и ученые вносят первичную информацию о HLA-генах и белках [www.alleles.org/nomenclature/index.html]. Поэтому изучение генетической структуры и этнических особенностей населения Самаркандской области имеет большое значение не только с исторической, но и с медицинской точки зрения. HLA-DRB1 относится к β -цепям генов HLA класса II. Молекулы II класса являются гетеродимерами, состоящими из α -цепи DRA и β -цепи DRB, обе из которых локализованы в мембране. HLA-DRB играет центральную роль в иммунной системе, представляя пептиды, полученные из клеток [10, 11]. Молекулы II класса экспрессируются в антиген-презентирующих клетках – В-лимфоцитах, дендритных клетках и макрофагах. β -цепь имеет молекулярную массу примерно 26–28 kDa и кодируется 6 экзонами, 1-й экзон кодирует сигнальный пептид, 2-й и 3-й экзоны кодируют два внешних домена, 4-й экзон кодирует трансмембранный домен, 5-й экзон кодирует цитоплазматический хвост [12–14].

Цель исследования – определить частоту встречаемости функциональных аллелей генов HLA-DRB у здорового населения Самаркандской области и оценить их популяционную структуру.

Материал и методы исследования

Молекулярно-генетические исследования проводились на базе отдела молекулярной генетики и цитогенетики Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Для исследования были отобраны образцы венозной крови 67 практических здоровых жителей Самарканда, не страдающих от серьезных хронических заболеваний. Формирование групп для молекулярно-генетических исследований проводилось методом случайного отбора. В качестве контрольной группы для проверки соответствия распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга использовалась вся совокупность обследованных здоровых индивидов ($n = 67$, $n = 30$ женщин, $n = 37$ мужчин) проживающих в Самаркандской области, представляющая однородную по этническому происхождению популяционную выборку. От всех участников было получено информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией. Средний возраст исследованных лиц составил $38,3 \pm 2,8$ года. Ожидаемые частоты гомо- и гетерозигот рассчитывались на основании наблюдаемых аллельных частот

HLA-DRB, что соответствует стандартному подходу в популяционно-генетических исследованиях. Полученные данные не выявили статистически значимых отклонений от равновесия Харди – Вайнберга, что указывает на относительную генетическую стабильность исследуемой популяции.

ДНК выделялась из крови с помощью колоночного метода QIAamp DNA Blood Mini Kit. Концентрация ДНК определялась флуориметрическим методом на приборе Qubit® 3.0. Генотипирование HLA-DRB проводилось методом ПЦР-SSP с использованием тест-систем, HLA-DRB1 и его аллелей HLA-DRB3 (Item number VHPS-4160), HLA-DRB4 (Item number VHPS-4161), HLA-DRB5 (Item number VHPS-4162), Biomol (Германия), ПЦР-условия: 10 мкл реакции, включающей 1 мкл ДНК, dNTP 0,2 мМ, Tris-HCl 67 мМ (pH 8,8), MgCl₂ 2,5 мМ, NaCl 50 мМ, 2-меркаптоэтанол 1 мМ, 1 ед. термостабильной ДНК-полимеразы.

Для анализа экспериментальных данных и проведения статистических расчетов в ходе исследования использовались специальные биостатистические модули программного комплекса Arlequin 3.5.2. Анализ проводился в соответствии со стандартами медицинской и генетической статистики,

при этом применялись основные статистические показатели. В частности, в исследуемой группе определялись частоты аллелей, характерные для HLA-локусов.

Результаты исследования и их обсуждение

Частоты распространения аллелей HLA-DRB1 в узбекской популяции различаются среди этнических групп и популяций. Распределение аллелей DRB1 и его паралогов DRB3/4/5 и данные о частоте встречаемости полиморфизмов HLA-DRB в узбекской популяции Самарканда представлены в табл. 1.

В табл. 1 представлено популяционное распределение аллелей генов HLA-DRB, включающее количество выявленных аллелей, частоту их встречаемости (%) и аллельную (генную) частоту (X). Как видно из табл. 1, наибольшую распространенность имеют аллели DRB1*01:01, DRB1*03:01 и DRB1*04:01, частота встречаемости которых составляет соответственно 11,19; 10,45 и 9,70%, что отражается и в высоких значениях аллельной частоты (0,112; 0,104; 0,097). Это указывает на их доминирующее положение в исследуемой популяции.

Таблица 1

Популяционное распределение аллелей генов HLA-DRB

HLA-DRB аллели	Кол-во аллелей	Частота встречаемости (%)	Аллельная частота	Частоты генов (X)
DRB1*0101	15	11,19	0,112	0,112
DRB1*01:02	11	8,21	0,082	0,082
DRB1*03:01	14	10,45	0,104	0,104
DRB1*04:01	13	9,70	0,097	0,097
DRB1*07:01	8	5,97	0,060	0,060
DRB1*08:01	3	2,24	0,022	0,022
DRB1*09:01	5	3,73	0,037	0,037
DRB1*11:01	3	2,24	0,022	0,022
DRB1*14:01	4	2,99	0,030	0,030
DRB1*15:01	3	2,24	0,022	0,022
DRB3*01:01	11	8,21	0,082	0,082
DRB3*01:02	4	2,99	0,030	0,030
DRB3*02:02	6	4,48	0,045	0,045
DRB4*01:01	9	6,72	0,067	0,067
DRB4*01:03	6	4,48	0,045	0,045
DRB5*01	8	5,97	0,060	0,060
DRB5*02	7	5,22	0,052	0,052

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Таблица 2

Ожидаемые гомо- и гетерозиготы аллелей HLA-DRB по закону Харди – Вайнберга

Аллель	p (частота)	p ² -гомозиготы (%)	2p(1-p)-гетерозиготы (%)
DRB1*01:01	0,112	1,25	19,84
DRB1*01:02	0,082	0,67	15,08
DRB1*03:01	0,104	1,08	18,64
DRB1*04:01	0,097	0,94	17,55
DRB1*07:01	0,060	0,36	11,28
DRB1*08:01	0,022	0,05	4,30
DRB1*09:01	0,037	0,14	7,13
DRB1*11:01	0,022	0,05	4,30
DRB1*14:01	0,030	0,09	5,82
DRB1*15:01	0,022	0,05	4,30
DRB3*01:01	0,082	0,67	15,08
DRB3*01:02	0,030	0,09	5,82
DRB3*02:02	0,045	0,20	8,55
DRB4*01:01	0,067	0,45	12,46
DRB4*01:03	0,045	0,20	8,55
DRB5*01	0,060	0,36	11,28
DRB5*02	0,052	0,27	9,88

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Аллели с умеренной частотой представлены вариантами DRB1*01:02, DRB3*01:01, DRB4*01:01 и DRB5*01, частота встречаемости которых колеблется от 5,97 до 8,21%. Их вклад в генофонд популяции также является значимым, что подтверждается значениями генной частоты в пределах 0,060–0,082. Наименьшую распространенность, согласно табл. 1, демонстрируют аллели DRB1*08:01, DRB1*11:01, DRB1*15:01 и DRB3*01:02, частота встречаемости которых не превышает 3%. Эти аллели относятся к редким вариантам в данной выборке.

В целом данные табл. 1 свидетельствуют о выраженной гетерогенности аллелей HLA-DRB и неравномерном распределении их частот в популяции, что может иметь значение для иммуногенетических и клинико-популяционных исследований.

Как показано в табл. 2, для аллелей генов HLA-DRB были рассчитаны ожидаемые значения гомо- и гетерозиготности в соответствии с законом Харди – Вайнберга на основе их аллельных частот (p). Полученные данные позволяют оценить степень генетического разнообразия и популяционную устойчивость исследуемой выборки. Для всех проанализированных аллелей характерны низкие ожидаемые значения гомозиготности (p²), что обусловлено умеренными и низкими аллельными частотами

большинства вариантов. Наибольшие значения ожидаемой гомозиготности отмечены для наиболее распространенных аллелей локуса DRB1-DRB1*01:01 (1,25%), DRB1*03:01 (1,08%) и DRB1*04:01 (0,94%), что согласуется с их доминирующим положением в популяции (табл. 2).

В то же время для редких аллелей, таких как DRB108:01, DRB111:01 и DRB1*15:01, ожидаемая гомозиготность минимальна и не превышает 0,05%, что отражает их ограниченное распространение в исследуемой группе (табл. 2). Ожидаемая гетерозиготность (2p(1-p)) для всех аллелей значительно превышает показатели гомозиготности, что указывает на высокий уровень аллельного разнообразия. Наиболее высокие значения ожидаемой гетерозиготности характерны для аллелей DRB1*01:01 (19,84%), DRB1*03:01 (18,64%) и DRB1*04:01 (17,55%), что подчеркивает их вклад в формирование гетерогенной иммуногенетической структуры популяции (табл. 2). Среди паралогичных генов DRB3, DRB4 и DRB5 также отмечается преобладание гетерозиготных состояний. Так, для аллелей DRB3*01:01, DRB4*01:01 и DRB5*01 значения ожидаемой гетерозиготности составляют 15,08; 12,46 и 11,28% соответственно, что свидетельствует о сохранении функционального разнообразия комплекса HLA класса II (табл. 2).

Таблица 3

Общие популяционные показатели по локусу HLA-DRB

Показатель	Значение
Кол-во аллелей	17 (функциональных)
Средняя частота аллеля	5,71 %
Медиана	4,47 %
Минимальная частота	1,49 %
Максимальная частота	22,30 %
Стандартное отклонение (SD)	2,96 %
Коэффициент вариации (CV)	51,8 %
Ожидаемая гомозиготность ($\sum p^2$)	6,77 %
Ожидаемая гетерозиготность (H)	93,2 %

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Таблица 4

Сравнительное описание серологических и молекулярно-генетических исследований HLA-DR у населения Самарканда

Серологический HLA-DR антиген (1990-е)	Частота (%)	Молекулярные HLA-DRB аллели (современные)	Частота аллеля (%)	Примечание
DR1	28,1	DRB1*01:01	22,3	Основной аллель DR1
		DRB1*01:02	8,95	Дополняющий аллель DR1 серологической группы
DR7	37,8	DRB1*07:01	7,46	Подтверждено на молекулярном уровне
DR9	23,2	DRB1*09:01	4,47	Соответствует DR9 антигену
DR2	22,0	DRB1*15:01	4,47	Основной аллель DR2 серологической группы
DR3	18,3	DRB1*03:01	5,97	Аллель подтвержден на молекулярном уровне
DR4	13,4	DRB1*04:01	8,95	Серологические и молекулярные результаты совпадают
DR11	15,9	DRB1*11:01	4,47	Подтверждено на уровне аллелей
DR15	20,7	DRB1*15:01	4,47	Соответствует DR2/DR15 серологической группе
–	–	DRB1*08:01	4,47	Не выявлено серологически
–	–	DRB1*14:01	1,49	Редкий аллель
–	–	DRB3*01:01	4,47	Не выявлено серологически
–	–	DRB3*01:02	2,98	Дополнительный аллель DRB3
–	–	DRB3*02:02	2,98	Аллель DRB3
–	–	DRB4*01:01	4,47	Ген DRB4, отсутствует в серологии
–	–	DRB4*01:03	2,98	Преимущество молекулярного типирования
–	–	DRB5*01	1,49	Ген DRB5, только при генотипировании

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

В целом данные, представленные в табл. 4, указывают на низкий уровень ожидаемой гомозиготности и высокий уровень гетерозиготности для всех исследованных аллелей HLA-DRB. Это отражает выраженный полиморфизм локуса, соответствует равновесию Харди – Вайнберга и свидетельствует о генетической стабильности и высокой адаптивной способности популяции Самаркандской области.

Как представлено в табл. 3, локус HLA-DRB в популяции Самаркандской области характеризуется выраженным аллельным разнообразием и высоким уровнем генетической вариабельности. В исследуемой выборке идентифицировано 17 функциональных аллелей, что указывает на значительную полиморфность данного локуса (табл. 3).

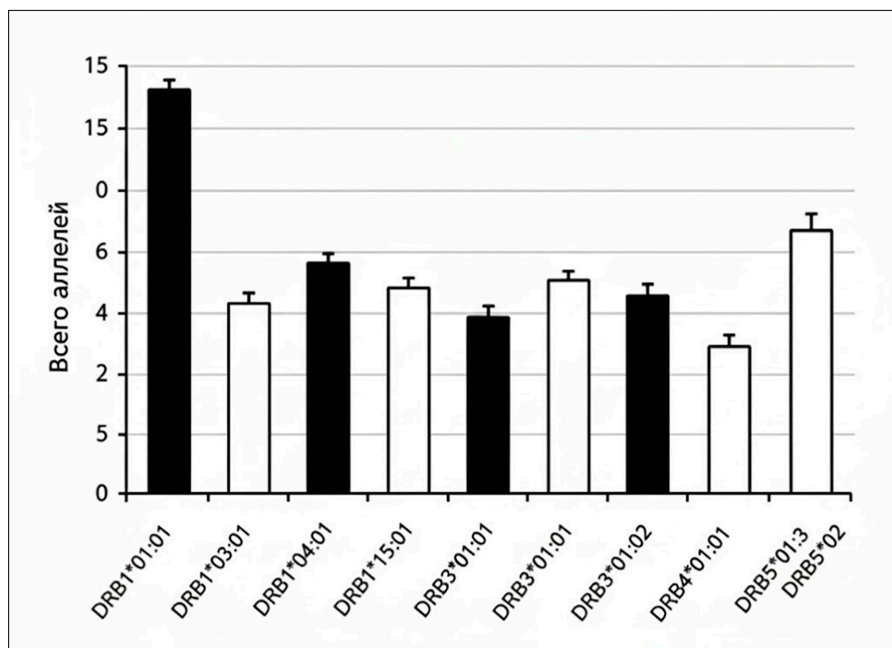
Средняя частота аллелей составила 5,71%, при медианном значении 4,47%, что свидетельствует о преобладании в популяции средне- и низкочастотных вариантов. Минимальная частота аллеля достигала 1,49%, тогда как максимальное значение составило 22,30%, отражая выраженную неоднородность распределения аллелей в исследуемой группе (табл. 5). Уровень стандартного отклонения ($SD = 2,96\%$) и высокий коэффициент вариации ($CV = 51,8\%$) подтверждают значительную изменчивость аллельных частот и указывают на сложную структуру генофонда локуса HLA-DRB (табл. 3). Суммарная ожидаемая гомозиготность ($\sum p^2$) составила 6,77%, тогда как ожидаемая гетерозиготность (H) достигла 93,2%, что является характерным признаком высокополиморфных иммуногенетических локусов. Данные показатели свидетельствуют о преобладании гетерозиготных генотипов и высоком уровне генетического разнообразия, обеспечивающего адаптивную устойчивость популяции (табл. 3). Представленные в табл. 5 демонстрируют, что локус HLA-DRB в популяции Самаркандской области отличается генетической стабильностью, высокой гетерозиготностью и значительным адаптивным потенциалом, что важно для популяционных, иммуногенетических и клинических исследований.

Как показано в табл. 4, сравнение классических серологических исследований HLA-DR (1990-е гг.) [15] с современными молекулярно-генетическими данными HLA-DRB позволяет выявить соответствие и уточнить аллельное распределение в популяции. В целом молекулярный анализ подтвердил большинство ранее выявленных серологических антигенов и одновременно выявил дополнительное аллельное разнообразие, недоступное для серологи-

ческого типирования (табл. 4). Для серологической группы DR1 частота антигена составляла 28,1%, что соответствует аллелям DRB10101 (22,3%) и DRB101:02 (8,95%). Основной аллель DRB10101 определяет серологический тип DR1, тогда как DRB101:02 выступает как дополнительный вариант, ранее не различавшийся серологически (табл. 4). Антиген DR7 (37,8%) на молекулярном уровне сопоставляется с аллелем DRB1*07:01 (7,46%), что подтверждает точность серологического определения при ограниченной возможности различения редких аллелей. Аналогично серологический DR9 (23,2%) соответствует молекулярному DRB109:01 (4,47%), DR2/DR15- DRB1*15:01 (4,47%) и DR3-DRB1*03:01 (5,97%) (табл. 4).

Серологические группы DR4 и DR11 совпадают с молекулярными аллелями DRB104:01 (8,95%) и DRB111:01 (4,47%) соответственно, что подтверждает устойчивое соответствие классических антигенов и аллелей при современных методах типирования. Однако молекулярный подход выявил также ряд аллелей, которые ранее не обнаруживались серологически: DRB108:01, DRB114:01, DRB301:01, DRB301:02, DRB302:02, DRB401:01, DRB401:03 и DRB501, с частотой от 1,49 до 4,47% (табл. 4). Это подчеркивает преимущество молекулярного типирования в выявлении редких и паралогичных аллелей, расширяющих понимание гаплотипического и аллельного разнообразия комплекса HLA класса II. Таким образом, табл. 4 демонстрирует, что молекулярно-генетические методы позволяют не только подтвердить результаты серологии, но и выявить дополнительное аллельное разнообразие, включая паралогичные гены DRB3, DRB4 и DRB5, что существенно повышает точность HLA-типирования и понимание иммуногенетической структуры популяции Самарканда.

На рисунке представлен анализ частот встречаемости основных аллелей HLA-DRB в исследуемой популяции, с разделением по полу. Каждый столбец отражает суммарное количество выявленных аллелей среди мужчин и женщин для соответствующего варианта гена. Анализ позволил определить распределение аллелей как среди мужской, так и среди женской части популяции, что является важным для оценки генетического разнообразия и выявления возможных половых различий в экспрессии иммуногенных локусов. На рисунке видно, что аллель DRB1*01:01 имеет наивысшую встречаемость в популяции, что соответствует его высокой частоте в общей выборке (табл. 1).



Распределение аллелей HLA-DRB по полу:
 черные столбцы – мужчины; белые столбцы – женщины
 Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

Таблица 5

Сравнительный анализ частот HLA-DRB1 с базой данных IMGT-HLA

Аллель	Частота в Самарканде (%)	Аллельная частота (f)	Сравнительные популяции	Вывод
DRB1*01:01	11,2	0,112	Европа (Австрия, Бельгия, Дания, Чехия) 0,055–0,130; Центральная Азия (уйгуры, казахи) 0,018–0,065; Восточная Азия (китайцы) 0,004–0,026	Сходна с европейскими и центральноазиатскими популяциями, значительно выше, чем у восточноазиатских и африканских; отражает смешанное этногенетическое происхождение Самарканда
DRB1*03:01	10,4	0,104	Европа 0,06–0,12; Центральная Азия (уйгуры, казахи) 0,03–0,14; Восточная Азия 0,005–0,02	Высокий европеоидный и центральноазиатский компонент, значительно выше, чем у восточноазиатских
DRB1*04:01	9,70	0,097	Европа 0,06–0,12; Восточная и Центральная Азия низкие	Умеренно низкая частота, влияние европейского компонента заметно
DRB1*07:01	7,46	0,00449	Европа, Африка, Америка 0,10–0,26	Очень низкая частота; уникально для Самарканда; объясняется исторической изоляцией и миграцией
DRB1*08:01	4,47	0,022	Европа 0,015–0,030; Восточная Азия (Китай) 0–0,005; Африка 0,001	Средняя европейская частота; значительно ниже в Восточной Азии и Африке
DRB1*09:01	4,47	0,022	Европа 0,002–0,010; Восточная Азия (Китай) 0,135–0,283; Латинская Америка (кечуа, аймара) 0,087–0,333	Типичная для Европы и Центральной Азии, ниже, чем у Восточной Азии и Латинской Америки; отражает смешанное генетическое влияние региона

Примечание: составлена авторами по источнику: URL: <http://www.allelefrequencies.net> (дата обращения: 01.02.2026)

Аллели DRB103:01 и DRB104:01 также демонстрируют высокую представленность, тогда как аллели DRB108:01, DRB111:01 и DRB4*01:01 встречаются реже. Паралогичные гены DRB301:01, DRB301:02 и DRB5*02 показывают умеренные значения, подтверждая их меньшую экспрессию по сравнению с DRB1. Разделение по полу позволило выявить, что распределение аллелей не демонстрирует выраженной гендерной предрасположенности, так как суммарные частоты между мужчинами и женщинами примерно равны для большинства аллелей. Это указывает на отсутствие полового диморфизма в распределении HLA-DRB в исследуемой популяции и подтверждает, что выявленные полиморфные аллели равномерно передаются и экспрессируются среди обоих полов.

Таблица 5 демонстрирует частоты аллелей HLA-DRB1 в популяции Самарканда с их сравнением с данными из других регионов мира, включая Европу, Центральную и Восточную Азию, а также Африку и Латинскую Америку. Анализ позволяет оценить этногенетические компоненты и уникальные особенности распределения аллелей в регионе. Аллель DRB1*01:01 встречается с частотой 11,2% ($f = 0,112$), что сопоставимо с европейскими и центральноазиатскими популяциями [16, 17], однако значительно выше, чем у восточноазиатских и африканских групп. Это указывает на смешанное этногенетическое происхождение населения Самарканда и выраженный европеоидный компонент. Аллель DRB1*03:01 (10,4%; $f = 0,104$) также демонстрирует сходство с европейскими и центральноазиатскими частотами и низкую встречаемость у восточноазиатских популяций, что подтверждает влияние европейского и центральноазиатского гаплотипического наследования.

Аллель DRB1*04:01 (9,7%; $f = 0,097$) показывает умеренную частоту, что указывает на присутствие европейского компонента, однако его выраженность ниже, чем у DRB101:01 и DRB103:01. Аллель DRB1*07:01 характеризуется крайне низкой частотой (7,46%; $f = 0,00449$) по сравнению с европейскими, африканскими и американскими популяциями, что может быть связано с исторической изоляцией, миграцией и локальной демографической историей Самарканда. Средне- и низкочастотные аллели, такие как DRB108:01 и DRB109:01, отражают смешанное влияние европейских, центрально-

азиатских и восточноазиатских компонентов. DRB108:01 присутствует на уровне европейских частот, тогда как DRB109:01, характерная для Восточной Азии и Латинской Америки, встречается в Самарканде на значительно более низком уровне, подчеркивая уникальность региональной популяции.

Заключение

В целом генетический профиль HLA-DRB1 населения Самарканда характеризуется высокой полиморфностью и смешанным этногенетическим происхождением, с доминированием европейских и центральноазиатских аллелей и наличием уникальных локальных вариаций, что имеет важное значение для популяционного анализа, иммуногенетических исследований и планирования донорских программ.

Список литературы

1. Dimitrov P., Garnev P., Flower D. R., Doytchinova I. Peptide Binding to the HLA-DRB1 Supertype: A Proteochemometrics Analysis // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 45. Is. 1. P. 236–243. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.09.049.
2. Turganbekova A., Abdrakhmanova S., Masalimov Z., Almawi W. Y. Genetic diversity and ethnic tapestry of Kazakhstan as inferred from HLA polymorphism and population dynamics: a comprehensive review // *Genes (Basel)*. 2025. Vol. 16. Is. 3. Article 342. DOI: 10.3390/genes16030342.
3. Turner T. R., Natarajan R. H. L., Robinson J., Marsh S. G. E., Mayor N. P. Identification of Repeat Region Ambiguities in HLA Typing and the Implications for Immunogenetics Research // *Tissue Antigens*. 2024. DOI: 10.1111/tan.15768.
4. Shams H., Hollenbach J. A., Matsunaga A., Mofrad M. R. K., Oksenberg J. R., Didonna A. A short HLA-DRA isoform binds the HLA-DR2 heterodimer on the outer domain of the peptide-binding site // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2022. Vol. 719. Art. 109156. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109156.
5. Reynisson B., Alvarez B., Paul S., Peters B., Nielsen M. NetMHCpan-4.1 and NetMHCIIpan-4.0: improved predictions of MHC antigen presentation by concurrent motif deconvolution and integration of MS MHC eluted ligand data // *Nucleic Acids Research*. 2020. Vol. 48. W1. P. W449–W454. DOI: 10.1093/nar/gkaa379.
6. Ombrello M. J., Remmers E. F., Tachmazidou I., Grom A., Foell D. et al. HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015. Vol. 112. Is. 52. P. 15970–15975. DOI: 10.1073/pnas.1520779112.
7. Ooi J. D. et al. Dominant protection from HLA-linked autoimmunity by antigen-specific regulatory T cells // *Nature*. 2017. Vol. 545. P. 243–247. DOI: 10.1038/nature22329.
8. Nilsson J. B., Kaabinejadian S., Yari H., Kester M. G. D., van Balen P., Hildebrand W. H., Nielsen M. Accurate prediction of HLA class II antigen presentation at all loci using tailored data mining and advanced machine learning // *Science Advances*. 2023. Vol. 9. Is. 47. Art. eadj6367. DOI: 10.1126/sciadv.adj6367.
9. Myers M., Mehr R., Raghavan M., Kaufman J., Luzun Y. Editorial: Diversity and polymorphisms of HLA and KIR: new concepts // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.701398.

10. Moya-Quiles M. R., Muro M. Identification of three new HLA-A intronic variants by next-generation sequencing // *HLA*. 2024. Vol. 104. Is. 4. e15708. DOI: 10.1111/tan.15708.
11. Matern B. M., Olieslagers T. I., Voorter C. E. M., Groeneweg M., Tilanus M. G. J. Insights into the polymorphism in HLA-DRA and its evolutionary relationship with HLA haplotypes // *HLA*. 2020. Vol. 95. Is. 2. P. 117–127. DOI: 10.1111/tan.13730.
12. Loginova M., Morozova N., Paramonov I. Identification of five novel HLA-DRB1 alleles // *HLA*. 2025. Vol. 105. Is. 5. e70252. DOI: 10.1111/tan.70252.
13. Kramer C. S. M., Roelen D. L., Heidt S., Claas F. H. J. Defining the immunogenicity and antigenicity of HLA epitopes // *HLA*. 2017. Vol. 90. Is. 1. P. 5–16. DOI: 10.1111/tan.13038.
14. Jensen K. K., Andreatta M., Marcatili P., Buus S., Greenbaum J. A. et al. Improved methods for predicting peptide binding affinity to MHC class II molecules // *Immunology*. 2018. Vol. 154. Is. 3. P. 394–406. DOI: 10.1111/imm.12889.
15. Душанова Г. А., Зиядуллаев Ш. Х., Хаитова Н. М. Иммуногенетический профиль узбекской популяции Зеравшанской долины Узбекистана // *Проблемы биологии и медицины*. 2003. № 1. С. 82–83.
16. European Bioinformatics Institute (EBI) HLA database. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/> (дата обращения: 02.02.2026).
17. Allele Frequency Net Database. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.allelefrequencies.net/> (дата обращения: 02.02.2026).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.