

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 612.118.221.2:612.112].08

М. Н. Болдырева, И. А. Гуськова, О. В. Богатова, Т. Э. Янкевич,  
Н. А. Хромова, Д. Д. Кабдулова, И. В. Евсеева, И. В. Осокина,  
Л. П. Алексеев

### HLA-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ И СНГ. III. НАРОДЫ ЕВРАЗИИ

ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва, Архангельская медицинская академия,  
Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Архангельск

Исследовано распределение частот генов DRB1 на уровне "низкого разрешения", а также генов DQA1 и DQB1 среди представителей 6 популяций: большеземельских ненцев, кольских саамов, казахов, калмыков, тувинцев и бурят. Проведен анализ генетического родства исследованных этносов по гаплотипам DRB1-DQA1-DQB1 с другими популяциями, населяющими Восточную Европу, а также по гену DRB1 с населением различных стран Восточной и Западной Европы, Азии, Австралии, Новой Зеландии и Америки. Сравнение генетических дистанций, вычисленных на основании частот гена DRB1 и гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1, еще раз подтвердило ранее полученные данные о том, что большая вариабельность гаплотипов HLA-генов лучше отражает популяционное разнообразие населения, чем вариабельность отдельного гена (DRB1), в связи с чем лучше подходит для антропологических исследований. Тем не менее даже использование для популяционных исследований только лишь гена HLA DRB1 позволяет получить ценную и достоверную информацию для изучения генетического родства популяций. Представленный фактический материал можно использовать в качестве контроля в исследованиях по проблеме "HLA и болезни"

The following population groups such as Nents (Bolshezemel'skaya tundra region), Saams (Kola Peninsula region), Kazakhs, Kalmyks, Tuvinians and Buriats were the objects of our study. We determined DRB1, DQA1 and DQB1 gene frequency distributions among them when using "low resolution". The analysis of genetic relationships by DRB1-DQA1-DQB1 haplotypes was conducted among the examined ethnics in comparison with the other population groups living in Eastern Europe. The analysis of genetic relationships by DRB1 gene was carried out in comparison with the other populations from different countries of Eastern and Western Europe, Asia, New Zealand and America. The comparison of genetic distances calculated for DRB1 gene as well as for DRB1-DQA1-DQB1 haplotypes confirmed previously obtained results once again. The results demonstrated that the significant HLA-haplotype variability had better reflected the population diversity in different ethnics in comparison with single gene (DRB1) variability and so it served a better tool for anthropologic investigations. Nevertheless HLA-DRB1 gene alone involved during population studies is a source of valuable and reliable information about genetic relationships among population. The submitted facts may be used as controls for "HLA and diseases" studies.

Определяющее значение системы генов главного комплекса тканевой совместимости в иммунном распознавании и взаимодействии клеток иммунной системы, а также доказательство участия генов HLA в развитии инфекционных и аутоиммунных заболеваний до недавнего времени ставили под сомнение использование такой наиболее полиморфной системы организма, как система генов HLA, для антропологических исследований в связи с направленностью отбора по этой системе генов. Однако в наших предшествующих работах [1, 2] было показано, что данные о частотах распределения прежде всего гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1, а также только гена DRB1 могут быть использованы для изучения генетического родства популяций. Настоящая работа является продолжением работ [1, 2] по изучению популяционного разнообразия распределения вариантов генов HLA II класса среди разных национальных групп России и стран СНГ.

**Материалы и методы.** Для исследования была взята рандомизированная выборка взрослых здоровых представителей 6 этнических популяционных групп из разных географических зон России, относящихся к монголоидной и смешанной евро-монголоидной расам. Среди них: большеземельские ненцы (Ненецкий автономный округ;  $n = 92$ ), кольские саамы (пос. Ловозеро, Мурманская область;  $n = 107$ ), казахи из Актобинской области Республики Казахстан ( $n = 141$ ); калмыки из разных районов Республики Калмыкия ( $n = 136$ ), тувинцы из разных районов Республика Тыва ( $n = 164$ ) и буряты из Гусино-Озерского района Бурятии ( $n = 87$ ).

Ненцы — коренные жители севера и северо-востока России. Район большеземельской тундры, административно относя-

щийся к Ненецкому автономному округу, территориально ограничен бассейнами рек Печора, Кара и Уса. Антропологи предполагают, что ненцы являются представителями переходной уральской расы, имея в своем происхождении несколько этнических компонентов: восточная группа аборигенов с побережья Ледовитого океана, самодийские племена с северных склонов Саянского нагорья, энецкие и угорские группы, позднее вошедшие в состав ненцев [7].

Саамы — этническая группа коренных жителей северо-запада Европы, проживают в северных районах Норвегии, Швеции, Финляндии, а также в России с максимальной концентрацией на Кольском полуострове в пос. Ловозеро (940 человек). Саамы относятся к лапоноидному (субарктическому) антропологическому типу, сформировавшемуся в результате древней метисации европеоидной и монголоидной больших рас. По языку саамы входят в финно-угорскую группу, однако часть лексики не находит соответствия среди финно-угорских языков [7].

Казахи. В формировании казахского этноса приняли участие многие древние племена. Антропологи считают, что исходной формой расового типа населения Казахстана начала первого тысячелетия нашей эры считается древнеказахстанский антропологический тип с ярко выраженными чертами большой европеоидной или средиземноморской расы. В последующие эпохи в результате монгольского нашествия происходит интенсивное смешение рас. Казахи приобретают черты монголоидности. (URL: <http://erudition.ru/referat>).

Калмыки — единственный в Европе монголоязычный народ, коренное население Республики Калмыкия. Древняя родина калмыков — Центральная Азия, их предки — монголоязычные племена ойраты, которые пришли на территорию нынешнего обитания калмыков в конце XVI — начале XVII века и принесли с собой в Прикаспийские степи развитую кочевую культуру и древнейшую мировую религию — буддизм. Калмыки принадлежат к центрально-азиатскому типу большой монголоидной расы и обладают всеми характерными особенностями, присущими монгольским народам. (URL: [http://annamuseum.spb.ru/parad/ethnographic\\_etudes](http://annamuseum.spb.ru/parad/ethnographic_etudes)).

Тувинцы. Республика Тыва расположена на юге Сибири, на границе с Монголией. Коренное тувинское население (карага-

сы) составляет 210 000 человек. Вопрос о происхождении карасов до сих пор остается открытым. Это был долгий этнический процесс, протекавший в течение многих веков в Саянах и на сопредельных территориях южной Сибири. С другими тюркоязычными народами южной Сибири тувинцы составляют коренное население Саяно-Алтайской историко-этнографической области. (URL: <http://etnografia.irk.ru/aborigen>).

Буряты — один из самых многочисленных народов Сибири, в целом они рассматриваются как представители единого центрально-азиатского расового типа. У бурят устанавливаются признаки сходства с эвенками, которые в монголоидной расе относились к особому байкальскому (общесибирскому типу) расовому типу [4].

Каждая из обследованных популяций представлена только коренным сельским населением, относящимся к ряду населенных пунктов и потому репрезентативно представляющим данную часть этнического ареала. В выборку включали только тех неродственных между собой индивидуумов, все бабушки и дедушки которых относятся к данному этносу и родились в пределах данной популяции.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови методом высаливания по стандартной процедуре [34]. Для типирования генов HLA класса II (DRB1, DQA1, DQB1) использовали наборы HLA-ДНК-Тех (фирма "НПФ ДНК-Технология", Россия). Реакцию амплификации проводили на амплификаторе "Терцик" ("НПФ ДНК-Технология") по программам, рекомендованным производителем набора. Детекцию продуктов амплификации осуществляли с помощью электрофореза в 3% агарозном геле.

Для определения частоты аллелей исследованных генов и их гаплотипов методом максимального правдоподобия (maximum likelihood) использовали компьютерную программу "Арлекин" [41] версии 2.1 (URL: <http://anthro.unige.ch/arlequin>).

Расчет генетических расстояний по М. Нею [38] на основе генных частот проводили с помощью компьютерной программы "DJgenetic" версии 0.03 (Ю. А. Серегин, Е. В. Балановская). Построение дендрограмм и графиков многомерного шкалирования по двум осям [5] выполняли с помощью компьютерной программы "Статистика" (версия 6.0).

**Результаты и обсуждение.** Частоты гена DRB1 и трехлокусных гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1 представлены в табл. 1 и 2.

На основании вычисленных частот гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1 исследованных популяций, а также данных о частотах соответствующих HLA-гаплотипов в некоторых восточно-европейских популяционных группах, полученных нами ранее [1, 2], были подсчитаны генетические расстояния по Нею (программа "DJgenetic") и построены соответствующие матрицы генетических расстояний. С помощью компьютерной программы "Статистика" на основании этих матриц были проведены кластерный анализ, графически представленный на

рис. 1 в виде дендрограммы, а также многомерное шкалирование, представленное в виде двухмерного графика на рис. 2.

На дендрограмме (см. рис. 1) все популяционные группы, исследованные в настоящей работе и ранее [1, 2], образуют три кластера. В один кластер вошли популяции, живущие на территориях, относящихся к центральной и южной частям Восточной Европы: белорусы из Гомельской, Брестской и Витебской областей, украинцы из Львовской и Хмельницкой областей, русские из Смоленской области, гагаузы из Республики Молдова и армяне из Республики Армения, т. е. ни одна из исследованных в настоящей работе популяций в этот кластер не вошла.

Следующий кластер образовали популяции, проживающие в северном и северо-западном регионах европейской части России. Это — русские из Вологодской, Костромской, Архангельской областей, марийцы из Республики Марий Эл. К группе перечисленных популяций примыкают сильно отличающиеся от них саамы и ненцы.

В третий кластер вошли попарно генетически более близкие друг другу казахи и калмыки и более отстоящие друг от друга тувинцы и буряты. К указанной группе примыкают удмурты и татары, имеющие выраженные генетические отличия от перечисленных популяций.

На графике многомерного шкалирования (см. рис. 2) группа белорусов, украинцев и русских из Смоленской области образовала "центрально-европейское ядро". В правой части графика расположились популяции, в большей или меньшей степени имеющие азиатское происхождение. По отношению к "центрально-европейской" группе популяций по мере продвижения в сторону востока наблюдается нарастание вклада азиатского компонента и уменьшение европейского — от казахов и калмыков к тувинцам и бурятам.

В верхней части графика расположились популяции, живущие на севере Восточной Европы. При этом наблюдается также постепенное нарастание "североевропейского" компонента от русских из Вологодской и Костромской областей до марийцев (у которых имеется также примесь уралоидного компонента, что отражается на графике в виде смещения вправо) и русских из Архангельской области, у которых вклад североевропейского компонента наибольший. Следует отметить, что ненцы и саамы на графике очень сильно отличаются как от всех других исследованных популяционных групп, так и друг от друга.

Удмурты и татары расположились в нижней части графика в соответствии с тем, что они несут "южно-европейскую" генетическую основу с выраженной примесью уралоидного компонента [6]. Гагаузы и армяне заняли место в нижней и левой части графика в соответствии с тем, что эти две группы, довольно сильно различающиеся между собой, относятся к средиземноморской расе [6].

Ранее нами было показано [1, 2], что для генетического анализа родства популяций использование HLA-гаплотипов лучше, чем только одного гена DRB1, позволяет выявить генетические особенности каждой из исследованных популяционных групп. В то же время недостаток информации о по-

Таблица 1

Частоты гена DRB1 в популяциях Евразии

DRB1-специфичность	Ненцы (n = 92)	Саамы (n = 107)	Казахи (n = 141)	Калмыки (n = 136)	Тувинцы (n = 164)	Буряты (n = 87)
01	0,049	0,145	0,085	0,051	0,015	0,023
03 (17)	0,044	0,075	0,096	0,125	0,061	0,028
04	0,174	0,332	0,148	0,136	0,159	0,201
07	0,109	0,028	0,112	0,103	0,088	0,132
08	0,038	0,084	0,05	0,051	0,055	0,075
09	0,168	0,056	0,039	0,051	0,052	0,052
10	0	0	0,012	0,023	0,027	0,029
11 (5)	0,065	0,038	0,096	0,077	0,067	0,086
12 (5)	0,152	0,028	0,057	0,092	0,049	0,075
13 (6)	0,109	0,103	0,121	0,136	0,155	0,063
14 (6)	0,016	0,009	0,06	0,055	0,125	0,144
15 (2)	0,076	0,093	0,113	0,092	0,137	0,092
16 (2)	0	0,009	0,011	0,008	0,01	0

пуляционном распределении HLA-гаплотипов, а также ранее полученные нами данные [1, 2] о том, что использование для анализа генетических различий между популяциями только гена DRB1 достаточно адекватно отражает генетические особенности каждой из популяционных групп, позволило провести анализ генетической связи исследованных нами групп с популяциями из различных стран Европы и Азии.

Из доступных источников литературы были выбраны популяции, представляющие, насколько это возможно, коренное население различных стран Европы, Азии, Австралии, Новой Зеландии и Аме-

рики. Европейское население представлено жителями Норвегии [8], Оркнейских островов [11], Уэльса [14], Северной Ирландии [33], Англии [24], Дании [26], Финляндии [40], северной Германии [16], Швеции [31], Бельгии [25], Австрии [18], Франции [35], Швейцарии [42], Чехии [15], Венгрии [22], Хорватии [27], Болгарии [37], Италии [17], о. Сардиния [13], Греции [28]. Кроме того, были использованы данные HLA-типирования жителей Израиля [32], Японии [19], Кореи [23], Южного Китая [20], Тайваня [29], Таиланда [12], а также аборигенов Австралии [30], маори, коренных жителей Новой Зеландии [43], индейцев из Аргенти-

Таблица 2

## Частоты трехлокусных гаплотипов в популяциях Евразии

DRB1-DQA1-DQB1-гаплотип	Ненцы (n = 92)	Саамы (n = 107)	Казахи (n = 141)	Калмыки (n = 136)	Тувинцы (n = 164)	Буряты (n = 87)
01-0101-0501	0,049	0,145	0,082	0,044	0,015	0,022
01-0102-0502/4	0	0	0	0,004	0	0
01-0501-0301	0	0	0,004	0	0	0
10-0101-0501	0	0	0,011	0,022	0,027	0,028
11-0102-0502/4	0	0	0	0	0	0
11-0501-0201	0	0	0	0,004	0,004	0
11-0501-0301	0,065	0,037	0,096	0,074	0,063	0,079
12-0501-0301	0,152	0,028	0,014	0,055	0,049	0,062
12-0601-0301	0	0	0,043	0,033	0	0,006
13-0102-0602(-8)	0,011	0,033	0,039	0,041	0,046	0,014
13-0103-0602(-8)	0,076	0,047	0,05	0,033	0,079	0,037
13-0301-0303	0	0,009	0	0	0	0
13-0501-0301	0,022	0,014	0,028	0,062	0,03	0,011
14-0101-0501	0	0	0	0	0,006	0,006
14-0101-0502/4	0	0	0,014	0,029	0,037	0,022
14-0101-0503	0,016	0,005	0,039	0,015	0,04	0,022
14-0101-0602(-8)	0	0	0	0	0,003	0
14-0103-0602(-8)	0	0	0,004	0	0	0,019
14-0501-0301	0	0,005	0,004	0	0,037	0,062
15-0101-0501	0	0,009	0,004	0	0,003	0
15-0102-0501	0	0,009	0	0	0	0
15-0102-0502/4	0	0,014	0	0	0	0
15-0102-0602(-8)	0,065	0,051	0,053	0,07	0,095	0,062
15-0103-0601	0,005	0,009	0,05	0,015	0,04	0,039
15-0103-0602(-8)	0,005	0	0,004	0,004	0	0
16-0102-0502/4	0	0,009	0,011	0,007	0,006	0
03-0501-0201	0,043	0,075	0,096	0,121	0,061	0,028
03-0501-0301	0	0	0	0,004	0	0
04-0201-0201	0	0	0	0	0,003	0
04-0301-0201	0	0	0	0,004	0,008	0
04-0301-0301	0	0,154	0,071	0,074	0,062	0,14
04-0301-0302	0,174	0,154	0,064	0,048	0,052	0,045
04-0301-0303	0	0,019	0	0	0	0
04-0301-0304	0	0	0	0	0	0
04-0301-0305	0	0	0	0	0	0
04-0301-0401/2	0	0,005	0,014	0,007	0,034	0,017
04-0401-0301	0	0	0	0,004	0	0
07-0201-0201	0,092	0,023	0,106	0,096	0,061	0,118
07-0201-0301	0	0	0	0	0,003	0
07-0201-0303	0,016	0,005	0,007	0,004	0,024	0,011
08-0103-0601	0	0	0,011	0,022	0,003	0
08-0301-0302	0	0	0,011	0	0,009	0,017
08-0301-0401	0	0,005	0,004	0	0	0
08-0401-0301	0	0,005	0,004	0	0	0
08-0401-0401/2	0,038	0,07	0,018	0,026	0,037	0,062
08-0601-0301	0	0,005	0	0	0,006	0
09-0301-0302	0,005	0	0,004	0	0	0
09-0301-0303	0,163	0,056	0,035	0,051	0,052	0,051
Остальные	0,003	0	0,005	0,027	0,005	0,02

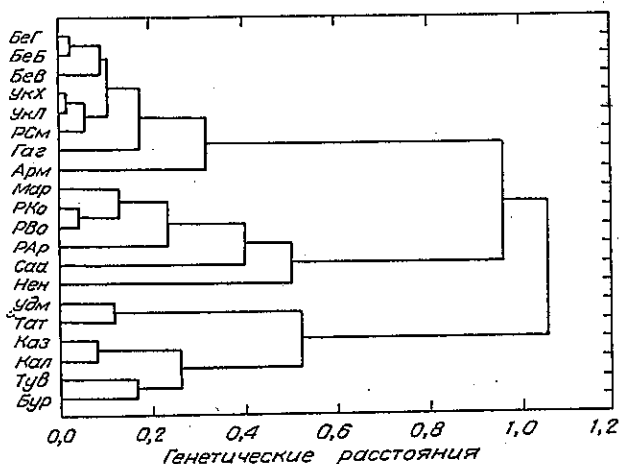


Рис. 1. Дендрограмма генетических расстояний на основании частот DRB1-DQA1-DQB1-гаплотипов для некоторых популяций Евразии.

Здесь и на рис. 2-4: РАР — русские из Архангельской области, РВо — русские из Вологодской области, РКо — русские из Костромской области, РСМ — русские из Смоленской области, БеВ — белорусы из Витебской области, БеБ — белорусы из Брестской области, Бел — белорусы из Гомельской области, УкХ — украинцы из Хмельницкой области, УкЛ — украинцы из Львовской области, Мар — марийцы, Удм — удмурты, Тат — татары, Гаг — гагаузы, Арм — армяне, Нем — немцы, Саа — саамы, Каз — казахи, Кал — калмыки, ТуВ — тувинцы, Бур — буряты.

ны [10], Бразилии [36], Мексики [39], эскимосов Гренландии [21]. Результаты этого анализа представлены на рис. 3 и 4.

Все популяции, представленные на дендрограмме (см. рис. 3), сгруппировались в два кластера, очень сильно отстоящих друг от друга в генетическом отношении: один "европейский", в который попало большинство популяционных групп, населяющих Европу, и "азиатский".

"Европейский" кластер состоит в свою очередь из нескольких кластеров. В "южно-европейский" попали популяции с о. Сардиния, евреи, армяне, греки, болгары, итальянцы и гагаузы. В "центрально-европейский" кластер вошли чехи, бельгийцы, австрийцы, французы, швейцарцы, шведы, венгры, русские из Смоленской области, белорусы и украинцы. К ним примыкают отличающиеся при-

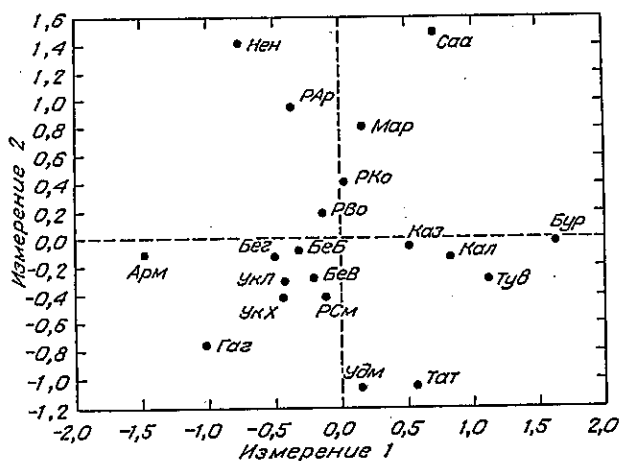


Рис. 2. График многомерного шкалирования генетических расстояний на основе частот DRB1-DQA1-DQB1-гаплотипов для некоторых популяций Евразии.

сутствием у них заметного уралоидного компонента марийцы, татары и удмурты, что также нашло свое отражение на дендрограмме.

В "североевропейский" кластер вошли две группы популяций: одна состоит из норвежцев, оркнейцев, уэльсцев, ирландцев и англичан, другая — из жителей севера Германии, Дании, русских из Костромской, Вологодской, Архангельской областей и финнов.

"Азиатский" кластер в свою очередь состоит из нескольких кластеров. В один вошли эскимосы Гренландии, индейцы из Мексики и Бразилии, австралийские аборигены; в другой — генетически близкие друг другу жители Южного Китая, Тайваня и Таиланда; в третий — все исследованные нами популяционные группы: буряты, тувинцы, калмыки, казахи, немцы и саамы. В том же кластере оказались маори (аборигены Новой Зеландии), аргентинские индейцы, корейцы и японцы.

Те же данные представлены в виде двухмерного графика многомерного шкалирования (см. рис. 4): плотное "ядро", состоящее из большинства взятых в анализ европейских популяций, вытянутое с юга на север. К этому "европейскому ядру" с одной стороны примыкают удмурты, татары и мари — европеоиды с примесью уралоидного компонента, причем у марийцев в большей мере, чем у удмуртов и татар, проявляется присутствие "североевропейских" генов.

Из исследованных азиатских популяций России и СНГ ближе всего к европейцам оказались казахи и калмыки. Тувинцы и особенно буряты несут в большей мере примеси центрально-азиатского генофонда. Особенно удивительно, что саамы, живущие на Кольском полуострове, по составу HLA-ге-

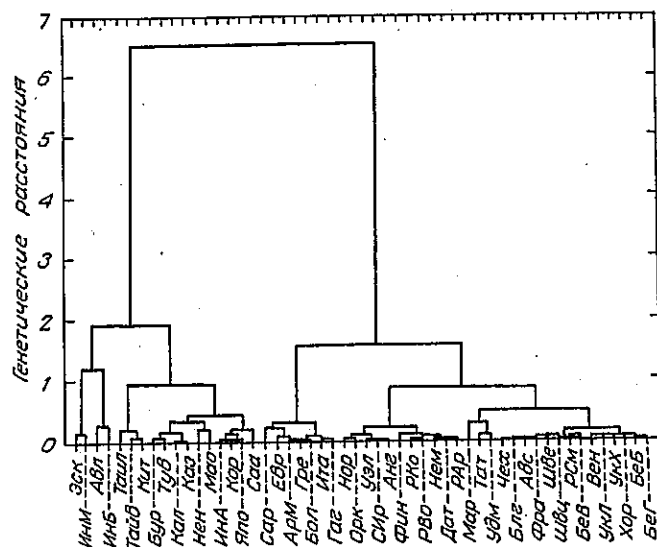


Рис. 3. Дендрограмма генетических расстояний на основании частот гена DRB1 для населения ряда стран Евразии, Австралии, Новой Зеландии, Америки.

Здесь и на рис. 4: Нор — норвежцы, Орк — оркнейцы, Уэл — уэльсцы, Спр — североирландцы, Анг — англичане, Дат — датчане, Фин — финны, Нем — немцы, Шве — шведы, Блг — бельгийцы, Авт — австрийцы, Фра — французы, Швей — швейцарцы, Чех — чехи, Вен — венгры, Хар — хорваты, Бол — болгары, Ита — итальянцы, Сар — жители о. Сардиния, Гре — греки, Евр — евреи, Япо — японцы, Кор — корейцы, Кит — китайцы из Южного Китая, Тайв — китайцы из Тайваня, Таил — тайландцы, Авт — аборигены Австралии, Мао — маори из Новой Зеландии, ИнА — индейцы из Аргентины, ИнБ — индейцы из Бразилии, ИнМ — индейцы из Мексики, Эск — эскимосы Гренландии.

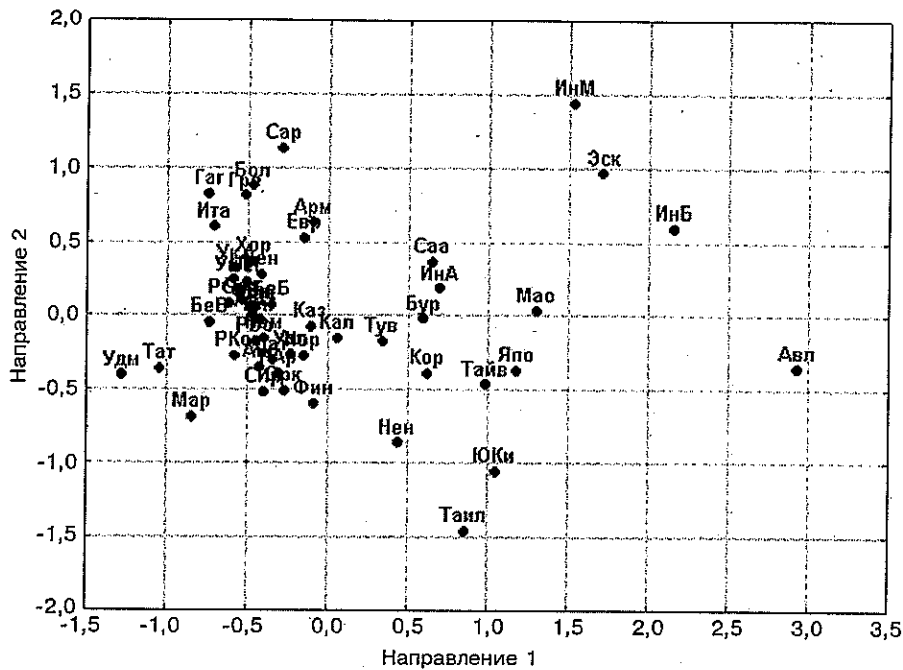


Рис. 4. График многомерного шкалирования генетических расстояний на основании частот гена DRB1 для населения ряда стран Евразии, Австралии, Новой Зеландии, Америки.

нов ближе всего оказались к индейцам из Аргентины и бурятам.

Положение ненцев на графике многомерного шкалирования, с одной стороны, свидетельствует о своеобразии указанной популяционной группы, сочетающей "североевропейские" гены с уралоидными, с сильной примесью генов азиатского происхождения, а с другой — о недостаточности сведений о HLA-генетическом профиле различных популяционных групп, в том числе и нашей страны. Эти пробелы не позволяют более определенно судить о происхождении и генетическом родстве изученных популяций.

Очевидно, что гены HLA, являясь генами иммунного ответа, несомненно, испытывают мощное действие направленного отбора, прежде всего в результате взаимодействия с инфекционным и паразитарным окружением. Тем не менее самая полиморфная система организма сохраняет свое удивительное разнообразие, адекватно отражая при этом изменчивость генофонда, т. е. является близкой к селективно нейтральной.

Наши ведущие антропогенетики считают, что влияние направленного отбора смещает оценки генетических различий между популяциями только в том случае, если отбор действует в одном направлении. В случае же системы HLA, по их мнению, влияние отбора на разные аллели осуществляется в разных направлениях, что приводит к тому, что все равнонаправленные векторы уравнивают друг друга и результирующее значение отбора стремится к нулю [9].

С нашей точки зрения, изложенной при формулировании гипотезы преимущества функциональной гетерозиготности [3], основными факторами естественного отбора для генов иммунного ответа являются инфекционные заболевания, с одной

стороны, и аутоиммунитет — с другой. В борьбе за выживание и продолжение рода преимущество имеют индивидуумы, "функционально гетерозиготные" по так называемым чувствительным и устойчивым к развитию инфекции и аутоиммунитета группам HLA-генов. Поскольку чувствительность и устойчивость определяет не конкретный вариант HLA-гена, а группа вариантов и преимущество имеют индивидуальности гетерозиготные, сохраняется и поддерживается все разнообразие вариантов системы HLA, что увеличивает шансы на выживание человека как вида.

## Выводы

1. Представленный фактический материал о частотах распределения гена DRB1, а также о гаплотипах DRB1-DQA1-DQB1 может быть использован для антропологических исследований, а также в качестве контроля в исследованиях по проблеме "HLA и болезни".

2. Еще раз подтверждено, что большая вариабельность гаплотипов HLA-генов лучше отражает популяционное разнообразие населения, чем вариабельность отдельных генов HLA, в связи с чем лучше подходит для антропологических исследований.

3. Использование для популяционных исследований только гена DRB1 HLA позволяет получить ценную и достоверную информацию для изучения генетического родства популяций.

4. Получены новые данные о генетическом своеобразии популяции саамов, которые оказались наиболее близкими в генетическом отношении индейцам Аргентины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырева М. Н., Алексеев Л. П., Хаитов Р. М. и др. // Иммунология. — 2005. — Т. 26, № 5. — С. 260–263.
2. Болдырева М. Н., Гуськова И. А., Богатова О. В. и др. // Иммунология. — 2006. — Т. 26, № 4. — С. 198–202.
3. Болдырева М. Н., Алексеев Л. П. // Иммунология. — 2006. — Т. 27, № 3. — С. 172–176.
4. Гурулев С. А. Что в имени твоём, Байкал? — Новосибирск, 1991.
5. Дерябин В. Е. Многомерные биометрические методы для антропологов. — М., 2001.
6. Дерябин В. Е. Современные восточнославянские народы // Восточные славяне. — М., 2002. — С. 30–59.
7. Евсеева И. В., Болдырева М. Н., Груданова Е. Г. и др. // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 27–30.
8. Капустин С. И. Особенности аллельного полиморфизма генов HLA II класса в здоровой популяции Санкт-Петербурга и у больных тяжелой апластической анемией: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 1998.
9. Рычков Ю. Г., Балановская Е. В., Нурбаев С. Д., Шнейдер Ю. В. Историческая генетическая география Восточной Европы // Восточные славяне. Антропология и этническая история. — М., 1999. — С. 109–135.
10. Balazs I. // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 287–289.

11. *Bodmer J.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 209.
12. *Chandanayingyong D.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 310—311.
13. *Contu L., Carcassi C.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 243.
14. *Darke C., McNamara S., Guttridge M. G., Thompson J.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 211.
15. *Drabek L., Bartova M., Ambruzova Z.* et al. // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 205.
16. *Ferencik S., Grosse-Wilde H.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 222.
17. *Ferrara G. B., Delfino L., Longo A.* et al. // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 235.
18. *Fischer G.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 194.
19. *Fukunishi T., Hashimoto M.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 269—270.
20. *Garavoy M.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson // Los Angeles, 1997. — P. 263.
21. *Graugaard B., Bonde L., Grunnet N.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 302.
22. *Gyodi E., Raiczky K., Penzes M.* et al. // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 231.
23. *Han H., Choi H.-B., Kim T.-S.* et al. // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 280—281.
24. *Haworth S., Sinnott P., Davidson J., Dyer P.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 208.
25. *Huang C., Spaepen M., Emonds M.-P.* et al. // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 200.
26. *Jersild C., Steffensen R.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 206.
27. *Kastelan A.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 203.
28. *Lasidou P., Adam K., Polymenidis Z.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 228.
29. *Lee J., Balazs I.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 265—266.
30. *Lester S., Gao X., Verney M.* et al. // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 303—304.
31. *Lindblom B., Svejgaard A.* // HLA 1991: Proceeding of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference. — Oxford, 1991. — Vol. 1. — P. 651—655.
32. *Martinez-Laso J., Gazif E., Gomez-Casado E.* et al. // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 187.
33. *Middleton D., Williams F.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 213.
34. *Miller S. A., Dykes D., Polesky H. F.* // Nucleic Acids Res. — 1988. — Vol. 16. — P. 1215.
35. *Moine A., Bensa J. C.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 216.
36. *Moraes M. E., Moraes J. R.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 290.
37. *Naumova E., Ivanova R., Lepage V.* et al. // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 201.
38. *Nei M.* Genetic distances between populations // Am. Nat. — 1972. — Vol. 106. — P. 283—292.
39. *Olivo A., Alaez C., Debaz H.* et al. // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 293—294.
40. *Partanen J., Westman P.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 214.
41. *Schneider S., Kueffer J. M., Roessli D., Excoffier L.* Arlequin (ver. 1.0): a Software Environment for the Analysis of Population Genetics Data. — Geneva, 1996.
42. *Tiercy J.-M., Sanchez-Mazas A., Grundschober C., Jeannet M.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 249.
43. *Woodfield D. G., Perry H., Patel M., Figgins K.* // HLA 1997 / Eds P. I. Terasaki, D. W. Gjertson. — Los Angeles, 1997. — P. 306.

Поступила 16.05.06

## ИММУНОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 615.373:616-006.81.04].076.9

*Е. Ю. Москалева, А. В. Родина, Н. В. Гукасова, И. К. Свиридова, И. А. Родина, Н. С. Сергеева, В. К. Сологуб, И. А. Коромыслова, В. В. Лопатин, Е. Л. Мужняк, А. Г. Котелевиц, С. Е. Северин*

### ИНДУКЦИЯ МЕЛАНОМАСПЕЦИФИЧЕСКОГО КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У МЫШЕЙ ПОСЛЕ КСЕНОГЕННОЙ ВАКЦИНАЦИИ КЛЕТКАМИ МЕЛАНОМЫ ЧЕЛОВЕКА, ВВЕДЕННЫМИ В ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ИМПЛАНТИРОВАННЫЙ ПОД КОЖУ ПОЛИАКРИЛАМИДНЫЙ ГЕЛЬ

Московский НИИ медицинской экологии Департамента здравоохранения Москвы, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена, "Российские биотехнологии", Москва

Цель исследования состояла в количественной оценке противоопухолевого клеточного иммунного ответа в отношении клеток меланомы мыши, возникающего при ксеновакцинации мышей клетками меланомы человека, которые вводили в предварительно имплантированный полиакриламидный гель. Эксперименты выполнены на мышах при использовании сингенных клеток меланомы мыши линии В-16 в качестве клеток-мишеней и ксеногенных клеток меланомы человека линии SK-MEL-1 для вакцинации. Клетки SK-MEL-1 вводили в васкуляризованную соединительнотканную капсулу, которая формировалась вокруг введенного под кожу мышей полиакриламидного геля в течение 6—8 нед. Использование этого подхода обеспечивало эффективную защиту ксеногенных опухолевых клеток от быстрой элиминации иммунокомпетентными клетками мыши. Показано, что в этих условиях происходит формирование в организме животного-реципиента долговременного клеточного иммунитета в отношении сингенной мышшиной меланомы линии В-16. Цитотоксическая активность (ЦТА) спленоцитов, выделенных из селезенок ксеновакцинированных мышей, в отношении клеток меланомы В-16 достигала максимального уровня уже через 1 нед после иммунизации клетками SK-MEL-1 и сохранялась высокой на протяжении всего периода наблюдения (до 8 нед после иммунизации). В экспериментах по изучению ЦТА рестимулированных *in vitro* спленоцитов ксеновакцинированных мышей получены доказательства формирования у таких животных клеток иммунологической памяти. У иммунизированных таким образом животных обнаружена очень высокая ЦТА лимфоцитов, из-