

# Частоты генов и генотипов иммуноглобулиноподобных рецепторов натуральных киллерных клеток в популяции Самарской области

Д.Ю. Ключников<sup>1</sup>, Ю.Ю. Тетерина<sup>1</sup>, О.В. Тюмина<sup>1,2</sup>, И.Л. Давыдкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр «Династия»; Россия, 443095 Самара, ул. Ташкентская, 159;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89

**Контакты:** Дмитрий Юрьевич Ключников [dklyuchnikov@cordbank.ru](mailto:dklyuchnikov@cordbank.ru)

**Введение.** Использование данных о иммуноглобулиноподобных рецепторах киллерных клеток (killer-cell immunoglobulin-like receptor, KIR) вызывает все больший интерес в клинической практике для выбора оптимального донора для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов онкогематологического профиля для снижения реакции «трансплантат против хозяина» и риска развития рецидивов. Вызывает также интерес изучение частот генов и генотипов KIR в различных популяциях. Для России частоты генов и генотипов описаны всего для нескольких относительно небольших выборок и изучены не в полной мере. Для популяции Самарской области исследование частот генов и генотипов KIR до настоящего времени не проводилось.

**Цель исследования** – изучение частот генов и генотипов KIR в популяции Самарской области и сравнение их с описанными ранее в российских популяциях.

**Материалы и методы.** Для изучения частот встречаемости генов и генотипов KIR было проведено молекулярно-генетическое типирование 142 единиц пуповинной крови публичного банка пуповинной крови Самарского областного медицинского центра «Династия». Молекулярно-генетическое типирование генов KIR осуществляли методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами с последующей визуализацией продуктов амплификации в агарозном геле. Анализ проводили по 16 генам и псевдогенам KIR: *2DL1*, *2DL2*, *2DL3*, *3DL1*, *3DL2*, *2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS4*, *2DS5*, *3DS1*, *2DP1*, *3DL3*, *2DL4*, *2DL5*, *3DP1*. Частоты генов KIR определены путем прямого подсчета. Генотипы были определены с помощью калькулятора и базы данных Allele Frequencies. Распределение на группы по В-контенту проводили с помощью калькулятора Donor KIR B-content group calculator. Статистический анализ выполняли с использованием  $\chi^2$ -критерия.

**Результаты.** Наибольшая частота встречаемости генов ингибирующих KIR выявлена для *KIR2DL1* (98,6 %), *KIR3DL1* (98,6 %), *KIR2DL3* (96,5 %), *KIR2DL5* (46,5 %), *KIR2DL2* (34,5 %). Наиболее часто среди генов активирующих рецепторов встречался *KIR2DS4* (89,4 %), частоты встречаемости других генов активирующих KIR составили: *KIR2DS2* – 45,1 %, *KIR2DS1* – 35,9 %, *KIR2DS3* – 33,8 %, *KIR2DS5* – 26,1 %. Сравнительный анализ частот встречаемости генов KIR в популяции Самарской области и других российских популяциях выявил определенные особенности. Достоверные различия в частотах встречаемости были отмечены для *KIR2DL3*, *KIR2DS4*, *KIR2DL2*, *KIR2DL5*, *KIR2DS3*, *KIR2DS5*, а также для *KIR2DP1* и *KIR3DP1*. При исследовании 142 образцов обнаружено 45 различных генотипов: генотипы AA выявлены в 30 %, генотипы Vx – в 70 % случаев. Обнаружен генотип AA ID195 с частотой 5,6 %, ранее не описанный в российских популяциях. Среди выборки популяции Самарской области выявлено, что всего 3,5 % имели статус “best”, 20,4 % – статус “better” и 76,1 % – статус “neutral” по В-контенту.

**Заключение.** Полученные результаты по частотам генов и генотипов KIR несколько отличаются от ранее опубликованных данных по России. Интересен факт выявления большего разнообразия генотипов среди достаточно небольшой группы исследования, обнаружения нетипичного генотипа ID195, а также различия в представленности групп В-контента. Анализ генотипов KIR в популяции Самарской области может быть использован в подборе оптимальных единиц пуповинной крови и доноров кроветворных клеток/костного мозга в дополнение к HLA-типированию. Изучение распределения частот генов и генотипов KIR и HLA может играть роль в исследовании фундаментальных аспектов иммунологии и популяционной генетики человека.

**Ключевые слова:** NK-клетка, иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, пуповинная кровь

**Для цитирования:** Ключников Д.Ю., Тетерина Ю.Ю., Тюмина О.В., Давыдкин И.Л. Частоты генов и генотипов иммуноглобулиноподобных рецепторов натуральных киллерных клеток в популяции Самарской области. Онкогематология 2023;18(4):172–80. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-172-180>

## Gene and genotype frequencies of immunoglobulin-like natural killer cell receptors in the population of Samara region

D. Yu. Klyuchnikov<sup>1</sup>, Yu. Yu. Teterina<sup>1</sup>, O. V. Tyumina<sup>1,2</sup>, I. L. Davydkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Samara Regional Medical Centre “Dynasty”; 159 Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia;

<sup>2</sup>Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia

**Contacts:** Dmitry Yurievich Klyuchnikov [dklyuchnikov@cordbank.ru](mailto:dklyuchnikov@cordbank.ru)

**Background.** The using of killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) composition data is of increasing interest in clinical practice to select an optimal donor for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of hematologic malignancies to reduce graft versus host disease and the risk of relapse. It is also of interest to study the frequencies of KIR genes and genotypes in different populations. For the Russian Federation, KIR gene and genotype frequencies have been described for only a few relatively small samples and have not been fully studied. The study of KIR gene and genotype frequencies has not been conducted for the Samara region population to date.

**Aim.** To study the frequencies of KIR genes and genotypes in the population of Samara region and to compare the data with previously described Russian populations.

**Materials and methods.** To study the frequencies of KIR genes and genotypes, molecular genetic typing of 142 CBUs from the public cord blood bank of the Samara Regional Medical Centre “Dynasty” was performed. Molecular genetic typing of KIR genes was performed by polymerase chain reaction with sequence-specific primers with subsequent visualization of products in agarose gel. 16 KIR genes and pseudogenes were analyzed: *2DL1*, *2DL2*, *2DL3*, *3DL1*, *3DL2*, *2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS4*, *2DS5*, *3DS1*, *2DP1*, *3DL3*, *2DL4*, *2DL5*, *3DP1*. KIR gene frequencies were determined by direct counting. Genotypes were determined using Allele Frequencies database. A determination B-content group was performed using the Donor KIR B-content group calculator. Statistical analysis was performed using the  $\chi^2$  test.

**Results.** The highest frequency of KIR inhibitory genes was found for *KIR2DL1* (98.6 %), *KIR3DL1* (98.6 %), *KIR2DL3* (96.5 %), *KIR2DL5* (46.5 %), and *KIR2DL2* (34.5 %). The most frequent among the activating receptor genes was *KIR2DS4* (89.4 %), the frequencies of other KIR activating genes were *KIR2DS2* – 45.1 %, *KIR2DS1* – 35.9 %, *KIR2DS3* – 33.8 %, and *KIR2DS5* – 26.1 %. Comparative analysis of KIR gene frequencies in the population of Samara region and other Russian populations revealed certain differences. Significant differences in the frequencies of occurrence were found for *KIR2DL3*, *KIR2DS4*, *KIR2DL2*, *KIR2DL5*, *KIR2DS3*, *KIR2DS5*, as well as *KIR2DP1* and *KIR3DP1*. Examination of 142 samples revealed 45 different genotypes: AA genotypes were detected in 30 % and Bx genotypes in 70 % of cases. AA genotype ID195 with a frequency of 5.6 % was detected, which has not been previously described in Russian populations. Among the Samara region population sample, only 3.5 % had the “best” status, 20.4 % had the “better” status, and 76.1 % had the “neutral” status of the B-content.

**Conclusion.** The results obtained in this sample on the frequencies of KIR genes and genotypes differ from the previously published data for the Russian Federation. Of interest is the finding of a greater diversity of genotypes among a rather small study group, the detection of an atypical ID195 genotype, and the difference in the representation of B-content groups. The analysis of KIR genotypes in the population of Samara region can be used in the selection of optimal CBU and hematopoietic cell/bone marrow donors in addition to HLA typing. Studying the frequency distribution of *KIR* and *HLA* genes and genotypes can play a role in the study of fundamental aspects of human immunology and population genetics.

**Keywords:** NK-cell, killer-cell immunoglobulin-like receptor, cord blood

**For citation:** Klyuchnikov D.Yu., Teterina Yu.Yu., Tyumina O.V., Davydkin I.L. Gene and genotype frequencies of immunoglobulin-like natural killer cell receptors in the population of Samara region. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):172–80. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-172-180>

### Введение

Натуральные киллерные клетки (НК-клетки) – огромные гранулярные лимфоциты, которые выступают в роли первой линии защиты организма от бактерий, вирусов, собственных инфицированных или трансформированных клеток и являются важнейшим компонентом системы врожденного иммунитета [1, 2]. Их число колеблется от 5 до 20 % от общего количества циркулирующих в венозной крови лимфоцитов. НК-клетки обнаружены в тканях печени, легких и селезенке, подкожной жировой ткани и некоторых других тканях [3]. НК-клетки обладают цитотоксической активностью и участвуют в регуляции адаптивного

иммунного ответа посредством экспрессии иммунорегуляторных цитокинов и хемокинов [4].

Эффекторные функции НК-клеток регулируются комплексом сигналов, полученных от активирующих и ингибирующих иммуноглобулиноподобных рецепторов (killer-cell immunoglobulin-like receptor, KIR), экспрессируемых на поверхности НК-клеток [5]. Лигандами к рецепторам НК-клеток служат молекулы основного комплекса гистосовместимости класса I и некоторые другие связанные с ними молекулы. Для ингибирующих KIR лигандами являются эпитопы HLA-A, HLA-B и HLA-C, причем в большей степени эпитопы локуса HLA-C. Почти все аллели HLA-C

имеют эпитоп группы C1 или C2. Они различаются аминокислотами в позициях 77 и 80. В группе C1 это S77 и N80, а в C2 – N77 и K80. Каждая НК-клетка экспрессирует один или несколько ингибирующих рецепторов, которые взаимодействуют с молекулами основного комплекса гистосовместимости и таким образом не позволяют НК-клетке убивать собственные нормальные клетки организма [6]. KIR кодируются генами, расположенными на коротком плече хромосомы 19 в участке 19q13.4. Гены KIR высокогомолочичны и образуют достаточно полиморфное семейство, внутри которого 15 генов и 2 псевдогена [2]. Геномная организация кластера генов KIR представлена на рис. 1.

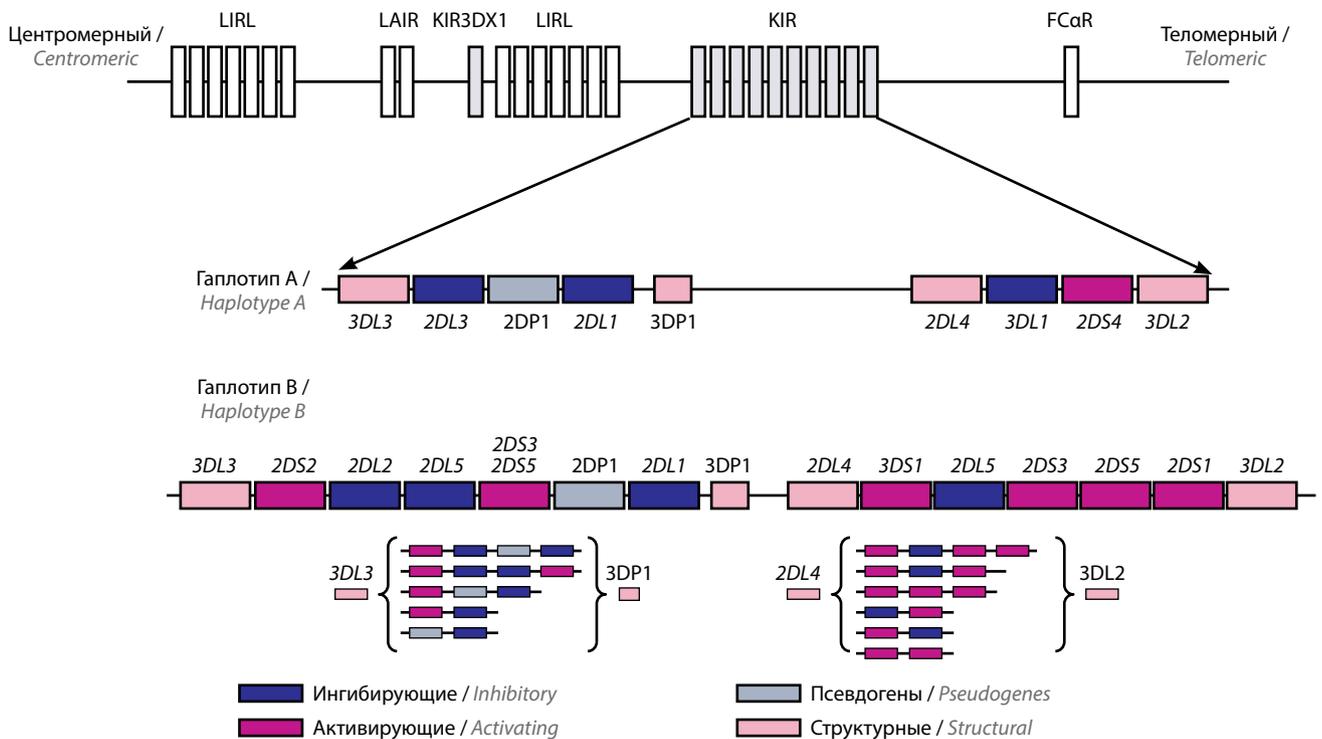
Длина генов KIR варьируется от 4 до 16 kb и может содержать от 4 до 9 экзонов. Гены KIR разделяют на 3 группы в соответствии с их структурными особенностями. К 1-й группе относят гены KIR2D типа I, которые кодируют 2 белка с внеклеточным доменом с конформацией D1 и D2 (KIR2DP1, KIR2DL1–3 и KIR2DS1–5), ко 2-й – структурно дивергентные гены KIR2D типа II, которые кодируют 2 белка с внеклеточным доменом с конформацией D0 и D2 (KIR2DL4 и KIR2DL5), а к 3-й – гены KIR3D, кодирующие белки с 3 внеклеточными иммуноглобулиноподобными доменами (D0, D1 и D2) (KIR3DL1, KIR3DS1, KIR3DL2 и KIR3DL3) [7].

На основании содержания генов генотипы KIR можно разделить на 2 широких гаплотипа – А и В.

Каждый гаплотип KIR состоит из 4 структурных генов, которые присутствуют почти у каждого человека (за очень редким исключением). Кластер генов KIR фланкирован KIR3DL3 на центромерном конце, KIR3DL2 на теломерном конце и KIR3DP1 и KIR2DL4 в середине [7, 8]. Эти 4 структурных гена ограничивают 2 области с переменным содержанием генов KIR, где расположены остальные гены KIR. Все гены KIR расположены по принципу «от головы к хвосту» на расстоянии примерно 2,4 kb друг от друга [9].

Согласно определению группы гаплотипов KIR, гаплотипы группы А, как правило, не изменяются по своей геномной организации: присутствуют все 4 структурных гена, а также KIR2DL1, KIR2DL3, KIR3DL1, KIR2DS4 и KIR2DP1. Гаплотипы группы В обладают большей вариабельностью в количестве и комбинации присутствующих генов KIR. Они содержат от 1 до 5 активирующих KIR (например, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS5 и KIR3DS1) и могут включать ингибирующие гены KIR, которые, как известно, отсутствуют в гаплотипах группы А (например, KIR2DL2 и KIR2DL5) [10–12]. Методы генотипирования KIR, используемые в семейном сегрегационном анализе, определили более 40 различных гаплотипов группы В [13, 14].

В то время как частоты аллелей и генотипов HLA достаточно хорошо описаны для многих российских популяций, частоты встречаемости генов и генотипов



**Рис. 1.** Геномная организация кластера генов иммуноглобулиноподобных рецепторов (KIR) в составе комплекса лейкоцитарных рецепторов на хромосоме 19q13.4 у человека [2]  
**Fig. 1.** Genomic organization of the killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) gene cluster within the leukocyte receptor complex on chromosome 19q13.4 in human [2]

KIR описаны всего для нескольких относительно небольших выборок и изучены не в полной мере. Для популяции Самарской области исследование частот генов и генотипов KIR до настоящего времени не проводилось.

**Цель исследования** – изучение частот генов и генотипов KIR в популяции Самарской области и сравнение их с описанными ранее в российских популяциях.

### Материалы и методы

Для изучения частот встречаемости генов и генотипов KIR было проведено молекулярно-генетическое типирование 142 единиц пуповинной крови публичного банка пуповинной крови Самарского областного медицинского центра «Династия». Единицы пуповинной крови, отобранные для исследования, были собраны у рожениц, постоянно проживающих на территории Самарской области, после подписания информированного согласия на сбор биоматериала и участие в научном исследовании. Исследование выполнено на базе молекулярно-генетической лаборатории Самарского областного медицинского центра «Династия», протокол исследования от 01.03.2023 одобрен комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете.

Геномная ДНК выделена колоночным методом с использованием набора NucleoSpin Blood (Machery-Nagel, Германия). Количество и чистоту ДНК в препаратах определяли с помощью спектрофотометра GeneQuant Pro (Biosompage, США).

Молекулярно-генетическое типирование генов KIR осуществляли методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами [15] с последующей визуализацией продуктов амплификации в агарозном геле. Амплификацию проводили на приборе Veriti (Applied Biosystems, США), визуализацию продуктов полимеразной цепной реакции – с использованием комплектов 2,3 % агарозных гелей (ДНК-Технология, Россия) и гельдокументирующей

системы DigiDoc-IT Gel Imaging System (UVP, Германия).

Анализ проводили по 16 генам и псевдогенам KIR: *2DL1*, *2DL2*, *2DL3*, *3DL1*, *3DL2*, *2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS4*, *2DS5*, *3DS1*, *2DP1*, *3DL3*, *2DL4*, *2DL5*, *3DP1*.

Частоты генов KIR определяли путем прямого подсчета, генотипы – с помощью калькулятора и базы данных Allele Frequencies [16]. Распределение на группы по В-контенту (“best”, “better”, “neutral”) проводили с использованием калькулятора Donor KIR B-content group calculator [17]. Проверку статистической значимости различий частоты генов KIR в разных популяционных группах выполняли с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Статистически значимым считали уровень 0,05.

### Результаты

Структурные ингибирующие гены *KIR2DL4*, *KIR3DL2*, *KIR3DL3* и 2 псевдогена *KIR2DP1*, *KIR3DP1* обнаружены в 100 % исследуемых образцов. Частота встречаемости ингибирующих генов KIR в исследуемой популяции была выше, чем активирующих, за исключением гена *KIR2DS4*.

Наибольшая частота встречаемости генов ингибирующих KIR выявлена для *KIR2DL1* (98,6 %), *KIR3DL1* (98,6 %), *KIR2DL3* (96,5 %), *KIR2DL5* (46,5 %) и *KIR2DL2* (34,5 %). Наиболее часто среди генов активирующих рецепторов встречался *KIR2DS4* (89,4 %), частоты встречаемости других генов активирующих KIR составили: *KIR2DS2* – 45,1 %, *KIR2DS1* – 35,9 %, *KIR2DS3* – 33,8 %, *KIR2DS5* – 26,1 %. Частоты встречаемости генов KIR в изучаемой выборке представлены на рис. 2.

Сравнительный анализ частот встречаемости генов KIR в популяции Самарской области и других российских популяциях выявил определенные особенности. Так, статистически значимые различия частот встречаемости были отмечены для *KIR2DL3*, *KIR2DS4*, *KIR2DL2*, *KIR2DL5*, *KIR2DS3*, *KIR2DS5*, а также *KIR2DP1* и *KIR3DP1*. Данные по частотам встречаемости генов

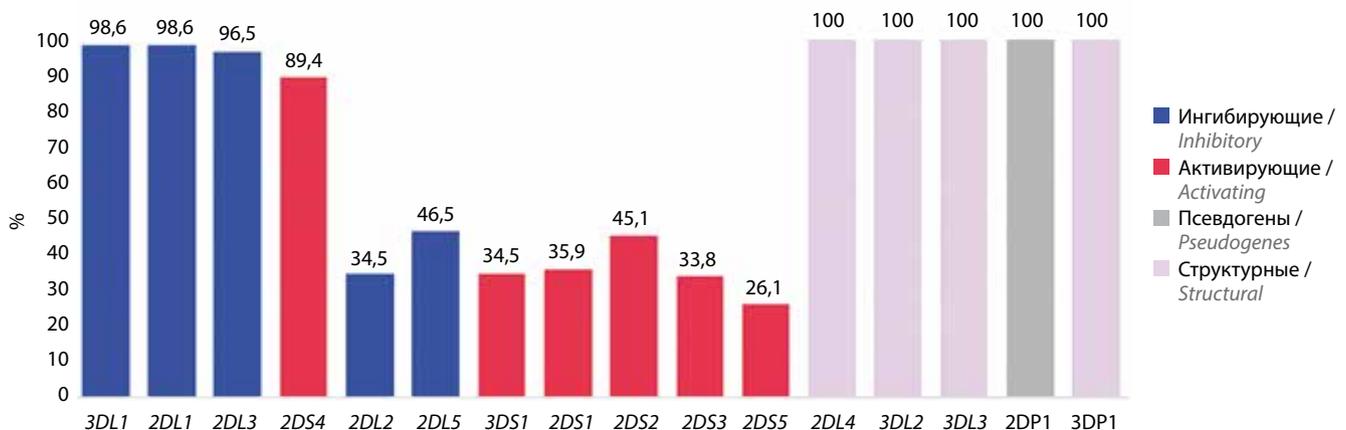


Рис. 2. Частоты встречаемости генов иммуноглобулиноподобных рецепторов в популяции Самарской области

Fig. 2. Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene frequencies in the population of Samara region

**Таблица 1. Частоты встречаемости генов KIR в российских популяциях, %**

Table 1. Frequency of KIR genes in Russian populations, %

Гены KIR KIR genes	Самарская обл. (собственные данные) (n = 142) Samara region (own data) (n = 142)	Москва, русские (n = 105) [18] Moscow, Russians (n = 105) [18]	Москва (n = 135) [19] Moscow (n = 135) [19]	Санкт-Петер- бург (n = 100) [20] Saint Petersburg (n = 100) [20]	Чеченская Рес- публика, чеченцы (n = 58) [19] Chechen Republic, Chechens (n = 58) [19]	Забайкальский край, буряты (n = 110) [18] Trans-Baikal Territory, Buryats (n = 110) [18]	Владикавказ, осетины (n = 114) [18] Vladikavkaz, Ossetians (n = 114) [18]
3DL1	98,6	97,1	95,6	96,0	98,3	95,5	96,5
2DL1	98,6	94,3	97	96,0	98,3	97,3	100
2DL3	96,5	87,6**	93,3	85,0**	89,7	98,2	91,2
2DS4	89,4	97,1*	95,6	96,0	98,3	99,1**	96,5*
2DL2	34,5	50,5*	55,6***	47,0	46,6	33,6	50,9**
2DL5	46,5	46,7	55,6	52,0	56,9	49,1	70,2***
3DS1	34,5	28,6	35,6	35,0	34,5	38,2	32,5
2DS1	35,9	32,4	38,5	40,0	43,1	44,5	32,5
2DS2	45,1	48,6	55,6	47,0	46,6	38,2	50,9
2DS3	33,8	23,8	36,3	39,0	36,2	5,5***	36,8
2DS5	26,1	21,0	25,9	23,0	29,3	43,6**	30,7
2DL4	100	100	100	100	100	100	100
3DL2	100	100	100	100	100	100	100
3DL3	100	99,0	100	100	100	100	100
2DP1	100	95,2*	97,8	97,0	100	98,2	100
3DP1	100	94,3*	100	100	100	98,2	100

\*Различия по сравнению с популяцией Самарской области статистически значимы,  $p < 0,05$ .\*Differences compared to the Samara region population are statistically significant,  $p < 0.05$ .\*\* $p < 0,01$ . \*\*\* $p < 0,001$ .**Примечание.** Здесь и в табл. 2: KIR – иммуноглобулиноподобные рецепторы.

Note. Here and in table 2: KIR – killer-cell immunoglobulin-like receptor.

KIR в исследуемой выборке и описанных российских популяциях представлены в табл. 1.

Исследуемая выборка Самарской области отличается от других описанных по количеству и разнообразию выявленных генотипов. При исследовании 142 образцов обнаружено 45 различных генотипов, среди популяций г. Москвы были описаны 42 генотипа (доноры компонентов крови станции переливания крови Гематологического научного центра, Москва;  $n = 135$ ) [19], а в другой выборке (русские, Москва;  $n = 105$ ) – 25 генотипов [18], в популяции жителей г. Санкт-Петербурга (доноры кроветворных клеток регистра Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии ФМБА России;  $n = 100$ ) – 21 генотип [20], среди жителей Чеченской Республики (доноры крови;  $n = 58$ ) – 23 генотипа, в популяции г. Владикавказа (осетины;  $n = 114$ ) – 18 генотипов, в выборке популяции Забайкалья (буряты;  $n = 110$ ) –

всего 16 генотипов [18]. Выявленные генотипы в исследуемой группе представлены в табл. 2.

В популяции Самарской области генотипы AA выявлены в 30 % случаев, генотипы Vx – в 70 % (рис. 3). Для сравнения: среди жителей г. Санкт-Петербурга генотипы AA встречались с частотой 33 %, Vx – 67 % [20], среди москвичей – 28 и 72 %, среди чеченцев – 31 и 69 % соответственно [19]. В другом исследовании среди лиц, идентифицировавших себя как русские, г. Москвы генотипы AA определялись с частотой 40 % и Vx – 60 %, в популяции осетин г. Владикавказа – 36 и 64 %, в популяции бурят Забайкальского края – 39 и 61 % соответственно [18].

Среди генотипов Vx наиболее часто обнаружены генотипы ID6 (7,0 %), ID4 (5,6 %) и ID5 (4,9 %). Единично встретившиеся в исследуемой выборке генотипы Vx составили 17,6 % (см. рис. 3). В популяции г. Санкт-Петербурга генотип ID5 был самым частым – 11 %,

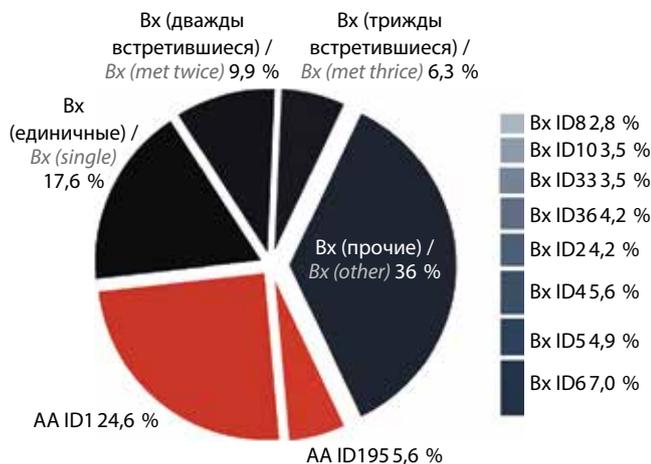
Таблица 2. Выявленные генотипы KIR в популяции Самарской области

Table 2. Identified KIR-genotypes in the population of Samara region

№	Генотип Genotype	ID генотипа Genotype ID	3DL1	2DL1	2DL3	2DS4	2DL2	2DL5	3DS1	2DS1	2DS2	2DS3	2DS5	2DL4	3DL2	3DL3	2DP1	3DP1	Собственные данные Own data	
																			n	%
1	AA	1																	35	24,6
2	Bx	6																	10	7,0
3	AA	195																	8	5,6
4	Bx	4																	8	5,6
5	Bx	5																	7	4,9
6	Bx	2																	6	4,2
7	Bx	36																	6	4,2
8	Bx	10																	5	3,5
9	Bx	33																	5	3,5
10	Bx	8																	4	2,8
11	Bx	3																	3	2,1
12	Bx	19																	3	2,1
13	Bx	23																	3	2,1
14	Bx	16																	2	1,4
15	Bx	28																	2	1,4
16	Bx	70																	2	1,4
17	Bx	71																	2	1,4
18	Bx	207																	2	1,4
19	Bx	260																	2	1,4
20	Bx	590																	2	1,4
21	Bx	9																	1	0,7
22	Bx	13																	1	0,7
23	Bx	17																	1	0,7
24	Bx	25																	1	0,7
25	Bx	29																	1	0,7
26	Bx	30																	1	0,7
27	Bx	41																	1	0,7
28	Bx	44																	1	0,7
29	Bx	56																	1	0,7
30	Bx	62																	1	0,7
31	Bx	73																	1	0,7
32	Bx	78																	1	0,7
33	Bx	79																	1	0,7
34	Bx	191																	1	0,7
35	Bx	192																	1	0,7
36	Bx	201																	1	0,7
37	Bx	205																	1	0,7
38	Bx	331																	1	0,7
39	Bx	381																	1	0,7
40	Bx	391																	1	0,7
41	Bx	439																	1	0,7
42	Bx	475																	1	0,7
43	Bx	567																	1	0,7
44	Bx	569																	1	0,7
45	Bx	660																	1	0,7

**Примечание.** Серый цвет – наличие гена, белый цвет – отсутствие гена; ID – идентификатор генотипа в базе Allele Frequency Net Database.

**Note.** Gray color – presence of gene, white color – absence of gene; ID – genotype identifier in Allele Frequency Net Database.



**Рис. 3.** Распределение генотипов иммуноглобулиноподобных рецепторов в популяции Самарской области  
**Fig. 3.** Distribution of killer-cell immunoglobulin-like receptor genotypes in the population of Samara region

далее по частоте следовали генотипы ID2 (8 %) и ID4 (7 %) [20], в то время как в Самарской области частота ID2 среди генотипов Bx была 4,2 %, а ID4 – 5,6 %.

Необходимо отметить, что ранее среди популяций России в гаплотипе А обнаружен только генотип AA ID1, тогда как в популяции Самарской области помимо генотипа AA ID1 (20,6 %) выявлен генотип AA ID195 с частотой 5,6 %. В генотипе AA ID195 отсутствует единственный активирующий ген *KIR2DS4*. Показано, что наличие делеции в гене *KIR2DS4* приводит к кодированию неэкспрессируемой формы KIR у около 70 % европеоидов, что делает ген *KIR2DS4* нефункциональным у гомозиготных лиц с гаплотипом А [21]. Наиболее часто генотип ID195 встречался среди европеоидов региона Западной Азии в грузинской популяции (частота 18,2 %;  $n = 188$ ) [22] и жителей Внутренней Монголии (13,8 %;  $n = 87$ ) [23].

На основе проведенного анализа результатов трансплантации от доноров с различным генотипом KIR при лечении острого миелоидного лейкоза [24] был разработан калькулятор, позволяющий определить наиболее предпочтительные генотипы, наличие которых у донора способствует снижению частоты рецидивов и увеличению выживаемости [25]. По результатам анализа выявленных генотипов среди выборки популяции Самарской области выявлено, что всего

3,5 % имели статус “best”, 20,4 % – статус “better” и 76,1 % – статус “neutral”. По ранее описанным данным для российской популяции [26] частота встречаемости генотипов KIR, входящих в группу “best”, у доноров кроветворных клеток регистра Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии ФМБА России составила 15 % ( $n = 100$ ), что позволяет предположить некоторое сходство в представленности генотипов KIR популяции Самарской области с восточными популяциями.

### Заключение

Полученные результаты по частотам генов и генотипов KIR несколько отличаются от ранее опубликованных данных по России и представленных в базе Allele Frequencies и позволяют дополнить их. Интересен факт выявления большего разнообразия генотипов среди достаточно небольшой группы исследования ( $n = 142$ ) по сравнению с ранее описанными для российской популяции, обнаружения нетипичного генотипа ID195, а также различия в представленности групп В-контента. Причиной этому могут быть отсутствие стратификации исследуемой выборки по этническому составу, объем выборки и, вероятно, большее разнообразие внутри исследуемой группы. Поэтому в продолжении исследования частот генов и генотипов KIR в популяциях России целесообразными представляются разделение по этническому составу, увеличение количества, объема групп и уровня разрешения.

С одной стороны, анализ генотипов KIR в популяции Самарской области может быть использован в подборе оптимальных единиц пуповинной крови и доноров кроветворных клеток/костного мозга в дополнение к HLA-типированию для улучшения результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, позволяя выбирать доноров с благоприятными генотипами KIR. С другой стороны, изучение распределения частот генов и генотипов KIR и HLA может играть роль в исследовании фундаментальных аспектов иммунологии и популяционной генетики человека. Кроме этого, определенный интерес вызывает сопоставление результатов KIR-генотипирования с фенотипическими данными для оценки возможных ассоциаций с заболеваниями при накоплении достаточно большого количества данных референсных популяций.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dogra P., Rancan C., Ma W. et al. Tissue determinants of human NK cell development, function, and residence. *Cell* 2020;180(4):749–63. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.022
2. Sabouri Ghannad M., Hajilooi M., Solgi G. HLA-KIR interactions and immunity to viral infections. *Res Mol Med* 2014;2(1):1–20.
3. Freud A.G., Mundy-Bosse B.L., Yu J. et al. The broad spectrum of human natural killer cell diversity. *Immunity* 2017;47(5):820–33. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.10.008
4. Marsh S.G., Albert E.D., Bodmer W.F. et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. *Tissue Antigens* 2002;60(5):407–64. DOI: 10.1034/j.1399-0039.2002.600509.x

5. Тыщук Е.В., Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции. Медицинская иммунология 2021;23(6):1207–28. DOI: 10.15789/1563-0625-NKC-2330  
Tyshchuk E.V., Mikhailova V.A., Selkov S.A., Sokolov D.I. Natural killer cells: origin, phenotype, function. Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia) 2021;23(6):1207–28. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-NKC-2330
6. Schaffer M. HLA and KIR gene polymorphism in hematopoietic stem cell transplantation. Doctoral Thesis, Stockholm, 2006. 41 p.
7. Vilches C., Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. Annu Rev Immunol 2002; 20:217–51. DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.092501.134942
8. Martin A.M., Freitas E.M., Witt C.S. et al. The genomic organization and evolution of the natural killer immunoglobulin-like receptor (KIR) gene cluster. Immunogenetics 2000;51(4–5): 268–80. DOI: 10.1007/s002510050620
9. Hsu K.C., Chida S., Geraghty D.E. et al. The killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genomic region: gene-order, haplotypes and allelic polymorphism. Immunol Rev 2002;190: 40–52. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2002.19004.x
10. Marsh S.G., Parham P., Dupont B. et al. Killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) nomenclature report, 2002. Tissue Antigens 2003;62(1):79–86. DOI: 10.1034/j.1399-0039.2003.00072.x
11. Martin A.M., Kulski J.K., Gaudier S. et al. Comparative genomic analysis, diversity and evolution of two KIR haplotypes A and B. Gene 2004;335:121–31. DOI: 10.1016/j.gene.2004.03.018
12. Uhrberg M., Parham P., Wernet P. Definition of gene content for nine common group B haplotypes of the Caucasoïd population: KIR haplotypes contain between seven and eleven *KIR* genes. Immunogenetics 2002;54(4):221–9. DOI: 10.1007/s00251-002-0463-7
13. Hsu K.C., Liu X.R., Selvakumar A. et al. Killer Ig-like receptor haplotype analysis by gene content: evidence for genomic diversity with a minimum of six basic framework haplotypes, each with multiple subsets. J Immunol 2002;169(9):5118–29. DOI: 10.4049/jimmunol.169.9.5118
14. Khakoo S.I., Carrington M. KIR and disease: a model system or system of models? Immunol Rev 2006;214:186–201. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2006.00459.x
15. Vilches C., Castaño J., Gómez-Lozano N., Estefanía E. Facilitation of KIR genotyping by a PCR-SSP method that amplifies short DNA fragments. Tissue Antigens 2007;70(5):415–22. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2007.00923.x
16. Gonzalez-Galarza F.F., McCabe A., Melo Dos Santos E.J. et al. Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. Nucleic Acids Res 2020;48(D1):783–8. DOI: 10.1093/nar/gkz1029
17. Robinson J., Mistry K., McWilliam H. et al. IPD – the Immuno Polymorphism Database. Nucleic Acids Res 2010;38:863–9. DOI: 10.1093/nar/gkp879
18. Урыбин И.Ю., Хамаганова Е.Г., Кузьмина Е.П. KIR полиморфизм русских, осетин и бурят. Гематология и трансфузиология 2020;65(S1):229.  
Urybin I.Yu., Khamaganova E.G., Kuzminova E.P. KIR polymorphism of Russians, Ossetians and Buryats. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2020;65(S1):229. (In Russ.).
19. Хамаганова Е.Г., Сучкова М.В., Элижбаева М.А., Судариков А.Б. Гены KIR-иммуноглобулиноподобных рецепторов естественных киллерных клеток в двух популяциях Российской Федерации. Иммунология 2011;32(6):284–91.  
Khamaganova E.G., Suchkova M.V., Elizhbaeva M.A., Sudarikov A.B. KIR-killer-cell immunoglobulin-like receptor genes in two populations of the Russian Federation. Immunologiya = Immunology 2011;32(6):284–91. (In Russ.).
20. Соколова Ю.В., Четчин А.В., Павлова И.Е. и др. KIR-гены у доноров стволовых гемопоэтических клеток Республиканского регистра. Вестник гематологии 2015;11(2):31–2.  
Sokolova Yu.V., Chechetkin A.V., Pavlova I.E. et al. KIR genes in hematopoietic stem cell donors of the Republican Registry. Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2015;11(2):31–2. (In Russ.).
21. Cianga V.A., Rusu C., Pavel-Tanasa M. et al. Combined flow cytometry natural killer immunophenotyping and KIR/HLA-C genotyping reveal remarkable differences in acute myeloid leukemia patients, but suggest an overall impairment of the natural killer response. Front Med 2023;10:1148748. DOI: 10.3389/fmed.2023.1148748
22. Norman P.J., Abi-Rached L., Gendzekhadze K. et al. Unusual selection on the KIR3DL1/S1 natural killer cell receptor in Africans. Nat Genet 2007;39(9):1092–9. DOI: 10.1038/ng2111
23. Wang H.D., Zhang F.X., Shen C.M. et al. The distribution of genetic diversity of KIR genes in the Chinese Mongolian population. Hum Immunol 2012;73(10):1031–8. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.07.317
24. Cooley S., Weisdorf D.J., Guethlein L.A. et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. Blood 2010;116(14):2411–9. DOI: 10.1182/blood-2010-05-283051
25. Robinson J., Halliwell J.A., McWilliam H. et al. IPD – the Immuno Polymorphism Database. Nucleic Acids Res 2013;41(1):D1234–40. DOI: 10.1093/nar/gks1140
26. Соколова Ю.В., Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Бессмельцев С.С. Частота встречаемости KIR-генотипов, оказывающих наиболее благоприятный клинический эффект при трансплантации, у доноров Республиканского регистра. Вестник гематологии 2013;9(2):65–6.  
Sokolova Yu.V., Bubnova L.N., Pavlova I.E., Bessmeltsev S.S. Occurrence frequency of KIR genotypes that provide the most favorable clinical effect during transplantation in donors of the Republican Registry. Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2013;9(2):65–6. (In Russ.).

#### Вклад авторов

Д.Ю. Ключников: разработка концепции и дизайна статьи, подготовка текста статьи;

Ю.Ю. Тетерина: получение, сбор и анализ данных, подготовка текста статьи;

О.В. Тюмина: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование, окончательное одобрение текста статьи;

И.Л. Давыдкин: научное редактирование, окончательное одобрение текста статьи.

#### Authors' contributions

D.Yu. Klyuchnikov: concept and design development, article writing;

Yu.Yu. Teterina: data obtaining and analysis, article writing;

O.V. Tyumina: concept and design development, scientific editing, final article approval;

I.L. Davydkin: scientific editing, final article approval.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.Ю. Ключников / D.Yu. Klyuchnikov: <https://orcid.org/0000-0003-4934-5619>

Ю.Ю. Тетерина / Yu.Yu. Teterina: <https://orcid.org/0009-0006-8884-871X>

О.В. Тюмина / O.V. Tyumina: <https://orcid.org/0000-0002-5608-1925>

И.Л. Давыдкин / I.L. Davydkin: <https://orcid.org/0000-0002-4318-4247>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол от 01.03.2023.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol dated 01.03.2023.

All patients gave written informed consent to participate in the study.