

## Иммуногенетическая характеристика потенциальных неродственных доноров ГСК, проживающих на территориях Свердловской, Саратовской, Ярославской и Владимирской областей

С.С. Кутявина, М.А. Логинова, Д.Н. Смирнова, О.А. Махова, И.В. Парамонов

Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА  
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

### Резюме

Цель исследования – изучить особенности распределения HLA-аллелей и мультилокусных гаплотипов у потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих на территориях Свердловской, Саратовской, Ярославской и Владимирской областей. **Материал и методы.** Проведено HLA-типирование по технологии Sequence Based Typing 2683 образцов цельной крови, полученных от потенциальных неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток, рекрутированных в Свердловской ( $n = 1018$ ), Саратовской ( $n = 825$ ) Ярославской ( $n = 604$ ) и Владимирской ( $n = 236$ ) областях. Частоты HLA-аллелей и гаплотипов определены методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных. **Результаты и их обсуждение.** В ходе проведенных исследований во всех четырех изученных популяциях выявлено 16 аллельных вариантов локуса HLA-A, 13 – локуса HLA-C, 13 – локуса HLA-DRB1. В локусе HLA-B в популяциях Свердловской и Ярославской областей обнаружено 28 аллельных вариантов, в Саратовской – 27, во Владимирской – 25. Частотами встречаемости выше 10 % характеризуются аллельные варианты HLA-A\*02, HLA-A\*03, HLA-A\*01, HLA-A\*24, HLA-B\*07, HLA-B\*35, HLA-C\*07, HLA-C\*06, HLA-C\*04, HLA-C\*03, HLA-C\*12, HLA-DRB1\*15, HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*13, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*11. Самым распространенным четырехлокусным гаплотипом во всех исследованных популяциях является гаплотип HLA-A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03, на долю которого в Свердловской, Ярославской и Владимирской областях приходится более 4,0 % (4,4, 4,9 и 4,2 % соответственно), а в Саратовской области частота его встречаемости составляет 3,2 %. У жителей Свердловской и Саратовской областей выявлено четыре новых HLA-аллеля, зарегистрированных в Комитете по номенклатуре HLA-аллелей ВОЗ.

**Ключевые слова:** HLA-типирование, секвенирование, аллели, гаплотипы, доноры гемопоэтических стволовых клеток.

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

**Автор для переписки:** Логинова М.А., e-mail: loginova@niiigpk.ru

**Для цитирования:** Кутявина С.С., Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Махова О.А., Парамонов И.В. Иммуногенетическая характеристика потенциальных неродственных доноров ГСК, проживающих на территориях Свердловской, Саратовской, Ярославской и Владимирской областей. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (5): 53–65. doi: 10.15372/SSMJ20200506

## Immunogenetic characteristics of unrelated hematopoietic stem cell donors recruited in the Sverdlovsk, Saratov, Yaroslavl and Vladimir regions

S.S. Kut'yavina, M.A. Loginova, D.N. Smirnova, O.A. Makhova, I.V. Paramonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA  
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72

### Abstract

Aim of the study was to investigate the distribution features of HLA alleles and multilocus haplotypes in potential donors of hematopoietic stem cells recruiting in the Sverdlovsk, Saratov, Yaroslavl and Vladimir regions. **Material and methods.** Sequence Based Typing technology was used to identify human leukocyte antigen (HLA)-A, -B, -C,

-DRB1 alleles from 2683 Russian unrelated bone marrow volunteers living in the Sverdlovsk ( $n = 1018$ ), Saratov ( $n = 825$ ), Yaroslavl ( $n = 604$ ) and Vladimir ( $n = 236$ ) regions. HLA allele and haplotype frequencies were estimated via maximum-likelihood analysis from genotypic data through an expectation-maximization (EM) algorithm for unknown gametic phase. **Results and discussion.** In all studied populations, 16 HLA-A, 13 HLA-C, 13 HLA-DRB1 alleles were selected. In the locus HLA-B, 28 alleles were detected in the populations of the Sverdlovsk and Yaroslavl regions, 27 alleles – in the Saratov region, 25 alleles – in the Vladimir. Seventeen alleles, HLA-A\*02, HLA-A\*03, HLA-A\*01, HLA-A\*24, HLA-B\*07, HLA-B\*35, HLA-C\*07, HLA-C\*06, HLA-C\*04, HLA-C\*03, HLA-C\*12, HLA-DRB1\*15, HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*13, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*11 exhibit frequencies over 10 %. The highest frequency extended haplotype in the all studied populations HLA-A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03, was observed frequencies of 4,4 % – in the Sverdlovsk region, 3,2 % – in the Saratov region, 4,9 % – in the Yaroslavl region and 4,2 % – in the Vladimir region. Routine HLA typing allowed us to define four new HLA alleles in the populations of the Sverdlovsk and Saratov region.

**Key words:** HLA typing, sequencing, alleles, haplotype, hematopoietic stem cells donors.

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

**Correspondence author:** Loginova M.A., e-mail: loginova@niigpk.ru

**Citation:** Kutyavina S.S., Loginova M.A., Smirnova D.N., Makhova O.A., Paramonov I.V. Immunogenetic characteristics of unrelated hematopoietic stem cell donors recruiting in the Sverdlovsk, Saratov, Yaroslavl and Vladimir regions. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 53–65. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200506

## Введение

Аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) от неродственных доноров применяются для лечения широкого спектра гематологических, онкологических и некоторых наследственных заболеваний [1–4]. Совместимость по генам HLA (human leukocyte antigens – человеческие лейкоцитарные антигены) является обязательным требованием при подборе неродственного донора для пациентов, нуждающихся в аллогенной трансплантации ГСК. HLA-система отвечает за приживление/отторжение донорских клеток и напрямую влияет на развитие острого посттрансплантационного осложнения (реакция «трансплантат против хозяина»), которое является одной из причин высокой смертности пациентов [1, 3–5]. В связи с экстремально высокой вариабельностью HLA-системы [6] вероятность нахождения потенциального неродственного донора для пациента напрямую зависит от размера регистра и его репрезентативности.

Регистр Всемирной ассоциации доноров костного мозга (World Marrow Donor Association) в настоящее время включает в себя более 37 млн генетически охарактеризованных потенциальных доноров ГСК [7], большая часть которых относится к северо-американским и европейским популяциям, характеризующимся относительно низкой частотой встречаемости HLA-аллелей и гаплотипов, присущих российским пациентам. Кроме того, стоимость клеточного материала из-

за рубежа варьирует от 20 тыс. евро (Европа) до 50 тыс. долл. (США).

В последние годы решением проблемы обеспечения отечественного здравоохранения аллогенным донорским материалом стало создание и развитие отечественной поисковой системы Bone Marrow Donor Search (BMDS), объединяющей 15 локальных регистров России и Казахстана [8]. На сегодняшний день число доноров, зарегистрированных в BMDS, превышает 95 тыс. человек [8].

Изучение иммуногенетических особенностей российских популяций важно для экономически эффективного расширения отечественного регистра потенциальных неродственных доноров ГСК и является крайне актуальной проблемой.

Цель исследования – изучить особенности распределения HLA-аллелей и мультилокусных гаплотипов у потенциальных доноров ГСК, проживающих на территориях Свердловской, Саратовской, Ярославской и Владимирской областей.

## Материал и методы

В исследование включено 2683 образца цельной крови, полученных от взрослых индивидумов, вступивших в регистр потенциальных неродственных доноров ГСК ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», проживающих на территориях Свердловской ( $n = 1018$ ), Саратовской ( $n = 825$ ), Ярославской ( $n = 604$ ) и Владимирской ( $n = 236$ ) областей.

Препараты геномной ДНК выделены из замороженных образцов цельной крови (антикоагулянт –  $K_3EDTA$  в концентрации 2 мг/мл) методом колоночной фильтрации с применением наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit и системы QIAcube (QIAGEN GmbH, Германия). Концентрацию и показатель чистоты препаратов ДНК определяли спектрофотометрическим методом на приборе TECAN Infinite 200 (TECAN, Швейцария, Австрия).

HLA-типирование по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 по технологии Sequence based typing (SBT) проводили с использованием наборов реагентов AlleleSEQR (GenDx, Нидерланды). Капиллярный электрофорез осуществляли на генетическом анализаторе 3500xl (Thermo Fisher Scientific, США), анализ полученных данных выполняли в программном обеспечении SBTengine (GenDx, Нидерланды).

Определение частот HLA-аллелей и пятилокусных гаплотипов методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных осуществляли в программном обеспечении Arlequin v.3.5. Стандартные отклонения рассчитывали при начальном значении итераций, равном 100 [9, 10].

## Результаты

В настоящее время к HLA-локусам, обладающим наибольшей иммуногенностью при подборе пар донор – реципиент, относят локусы HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1. Именно по этим локусам все отечественные и большинство зарубежных трансплантационных центров осуществляют подбор доноров перед трансплантацией ГСК. Следует отметить, что при использовании большинства современных молекулярно-генетических методов HLA-типирования исследование каждого дополнительного локуса существенно увеличивает общую стоимость анализа. В связи с этим нами принято решение отказаться от наименее полиморфного локуса HLA-DQB1 при первичном типировании донора ГСК для регистра.

В ходе проведенного исследования у жителей каждой изученной территории по локусу HLA-A выявлено по 16 аллельных вариантов (табл. 1). Частоту встречаемости более 10 % имеют аллельные варианты HLA-A\*02, HLA-A\*03, HLA-A\*01, HLA-A\*24. Профиль распределения пяти часто встречающихся аллелей локуса HLA-A совпадает у доноров всех исследованных регионов: HLA-A\*02, HLA-A\*03, HLA-A\*01, HLA-A\*24, HLA-A\*11. Самый распространенный аллель HLA-A\*02 во всех популяциях доноров имеет ча-

стоту встречаемости, в 2 раза превышающую значение у следующего за ним. Наименьшей частотой встречаемости у доноров, рекрутированных в Свердловской, Саратовской и Владимирской областях, характеризуется аллель HLA-A\*69, выявленный в трех, одном и одном случае соответственно. В Ярославской области с минимальной частотой встречаемости выявлен аллель HLA-A\*74 (0,08 %).

Максимальным разнообразием характеризуется локус HLA-B: 28 аллелей выявлено у доноров, проживающих в Свердловской и Ярославской областях, 27 – в Саратовской и 25 – во Владимирской (табл. 2). Профили распределения первых трех наиболее распространенных аллелей совпадают у жителей Свердловской (B\*07 – 13,4 %, B\*35 – 10,9 %, B\*44 – 10,0 %) и Ярославской (B\*07 – 12,1 %, B\*35 – 11,7 %, B\*44 – 10,1 %) областей. Жители Саратовской (B\*35 – 11,8 %, B\*07 – 10,8 %, B\*44 – 8,8 %) и Владимирской (B\*07 – 13,3 %, B\*44 – 10,0 %, B\*35 – 8,3 %) областей показали не идентичный, но схожий профиль. Минимальной частотой встречаемости в изученных популяциях обладают аллели HLA-B\*53, HLA-B\*73 (Свердловская область), HLA-B\*45 (Саратовская область), HLA-B\*54 (Ярославская область), HLA-B\*46 (Владимирская область).

Количество аллельных вариантов локуса HLA-C, выявленных в популяциях Свердловской, Саратовской и Ярославской областей, равно 13, во Владимирской области – на один аллель больше (табл. 3), хотя выборка образцов в данном регионе меньше, чем в остальных. Профили распределения наиболее распространенных аллелей локуса HLA-C в исследованных популяциях не идентичны, но очень близки: C\*07 – 29,1 %, C\*06 – 13,1 %, C\*04 – 12,1 %, C\*03 – 11,5 %, C\*12 – 11,0 % (Свердловская область), C\*07 – 25,5 %, C\*04 – 13,3 %, C\*12 – 12,7 %, C\*06 – 12,5 % (Саратовская область), C\*07 – 27,9 %, C\*04 – 13,6 %, C\*12 – 11,9 %, C\*03 – 11,1 %, C\*06 – 10,9 % (Ярославская область), C\*07 – 28,6 %, C\*12 – 12,7 %, C\*03 – 11,4 %, C\*06 – 10,8 %, C\*04 – 10,0 % (Владимирская область).

По локусу DRB1 во всех изученных популяциях потенциальных доноров выявлено по 13 аллельных вариантов, шесть из которых имеют частоту встречаемости более 10 %, – HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*13, HLA-DRB1\*15, (табл. 4). Аллель HLA-DRB1\*15, являющийся самым распространенным в Свердловской (15,1 %), Саратовской (14,7 %) и Владимирской (14,4 %) областях, в Ярославской области занимает четвертое место (13,3 %). HLA-DRB1\*07, имеющий наибольшую

Таблица 1. Частоты встречаемости аллелей локуса HLA-A  
 Table 1. Frequencies of HLA-A alleles

Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
Свердловская область (n = 1018)			Саратовская область (n = 825)			Ярославская область (n = 604)			Владимирская область (n = 236)		
A*02	0,270629	0,010792	A*02	0,294545	0,011056	A*02	0,293046	0,013129	A*02	0,300847	0,021583
A*03	0,156189	0,006471	A*03	0,139394	0,007843	A*03	0,144868	0,009748	A*03	0,141949	0,015703
A*01	0,117878	0,006924	A*01	0,121212	0,009076	A*01	0,137417	0,010915	A*01	0,110169	0,014225
A*24	0,108055	0,007497	A*24	0,107879	0,007578	A*24	0,113411	0,008418	A*24	0,108051	0,014608
A*11	0,063360	0,004853	A*11	0,066061	0,006367	A*11	0,057947	0,006695	A*11	0,061441	0,010390
A*68	0,053045	0,005203	A*26	0,045455	0,005383	A*26	0,043874	0,005090	A*26	0,055085	0,010601
A*25	0,044695	0,004358	A*25	0,040606	0,004562	A*25	0,043046	0,005733	A*25	0,044492	0,009928
A*26	0,044695	0,004760	A*68	0,037576	0,004786	A*68	0,042219	0,005445	A*68	0,036017	0,007921
A*32	0,033399	0,003613	A*30	0,031515	0,004704	A*32	0,031457	0,005420	A*32	0,029661	0,007415
A*31	0,028978	0,003795	A*32	0,029091	0,004159	A*31	0,022351	0,004021	A*30	0,025424	0,007738
A*30	0,023084	0,003495	A*31	0,023030	0,003485	A*23	0,019040	0,003369	A*29	0,021186	0,005966
A*23	0,021611	0,003219	A*33	0,023030	0,003955	A*33	0,017384	0,004259	A*31	0,021186	0,006661
A*33	0,018664	0,002676	A*23	0,022424	0,004088	A*29	0,014901	0,003195	A*23	0,016949	0,005390
A*29	0,008350	0,002004	A*29	0,012121	0,002569	A*30	0,013245	0,003431	A*33	0,012712	0,005666
A*66	0,005894	0,001643	A*66	0,005455	0,002095	A*66	0,004967	0,001779	A*66	0,012712	0,005316
A*69	0,001473	0,000917	A*69	0,000606	0,000680	A*74	0,000828	0,000877	A*69	0,002119	0,002334

Таблица 2. Частоты встречаемости аллелей локуса HLA-B  
Table 2. Frequencies of HLA-B alleles

Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
Свердловская область (n = 1018)														
B*07	0,134086	0,008001	B*35	0,119394	0,008472	B*07	0,120861	0,008916	B*07	0,133475	0,014929	B*07	0,133475	0,014929
B*35	0,108546	0,006395	B*07	0,108485	0,007414	B*35	0,116722	0,009615	B*44	0,099576	0,014163	B*44	0,099576	0,014163
B*44	0,099705	0,006761	B*44	0,087879	0,006773	B*44	0,100993	0,008203	B*35	0,082627	0,013195	B*35	0,082627	0,013195
B*15	0,071709	0,005953	B*18	0,078182	0,006152	B*08	0,076987	0,007994	B*08	0,067797	0,012831	B*08	0,067797	0,012831
B*18	0,069745	0,005571	B*13	0,065455	0,005730	B*15	0,069536	0,006970	B*18	0,067797	0,012206	B*18	0,067797	0,012206
B*13	0,066306	0,005743	B*51	0,063636	0,006008	B*18	0,062914	0,007565	B*15	0,061441	0,010030	B*15	0,061441	0,010030
B*08	0,064342	0,006336	B*08	0,056364	0,005406	B*27	0,061258	0,007137	B*13	0,057203	0,010301	B*13	0,057203	0,010301
B*27	0,054028	0,005103	B*27	0,055152	0,005961	B*51	0,057947	0,007079	B*27	0,052966	0,010117	B*27	0,052966	0,010117
B*40	0,051572	0,005372	B*40	0,049091	0,005290	B*40	0,054636	0,006634	B*40	0,052966	0,010620	B*40	0,052966	0,010620
B*51	0,044204	0,004852	B*15	0,044242	0,005727	B*13	0,052152	0,005982	B*38	0,046610	0,009119	B*38	0,046610	0,009119
B*57	0,032417	0,004012	B*38	0,042424	0,005286	B*39	0,030629	0,005364	B*51	0,044492	0,009534	B*51	0,044492	0,009534
B*38	0,030943	0,004050	B*41	0,030909	0,004615	B*38	0,028974	0,005257	B*41	0,036017	0,008462	B*41	0,036017	0,008462
B*39	0,025540	0,003489	B*57	0,026667	0,003428	B*57	0,028974	0,004674	B*57	0,031780	0,009001	B*57	0,031780	0,009001
B*41	0,020138	0,002977	B*14	0,024848	0,004009	B*41	0,027318	0,004919	B*52	0,027542	0,007620	B*52	0,027542	0,007620
B*14	0,019646	0,003085	B*39	0,024848	0,003764	B*52	0,024834	0,004302	B*14	0,023305	0,006558	B*14	0,023305	0,006558
B*52	0,018664	0,002959	B*52	0,022424	0,003608	B*14	0,016556	0,003358	B*39	0,019068	0,006566	B*39	0,019068	0,006566
B*49	0,014244	0,002876	B*50	0,018788	0,003261	B*37	0,012417	0,003109	B*56	0,019068	0,006817	B*56	0,019068	0,006817
B*48	0,013261	0,002335	B*49	0,015152	0,002917	B*49	0,009934	0,003176	B*55	0,014831	0,005785	B*55	0,014831	0,005785
B*37	0,012770	0,002396	B*55	0,012727	0,003002	B*55	0,009106	0,002305	B*58	0,014831	0,005690	B*58	0,014831	0,005690
B*50	0,012770	0,002530	B*37	0,011515	0,002615	B*56	0,009106	0,002837	B*49	0,012712	0,005155	B*49	0,012712	0,005155
B*56	0,010806	0,002027	B*58	0,011515	0,002633	B*50	0,008278	0,002256	B*50	0,012712	0,005371	B*50	0,012712	0,005371
B*58	0,010806	0,002610	B*56	0,010909	0,002297	B*58	0,007450	0,002439	B*37	0,008475	0,004191	B*37	0,008475	0,004191
B*55	0,006876	0,001846	B*48	0,009697	0,002372	B*53	0,003311	0,001585	B*48	0,006356	0,004136	B*48	0,006356	0,004136
B*47	0,003438	0,001263	B*46	0,003636	0,001502	B*45	0,002483	0,001470	B*45	0,004237	0,002664	B*45	0,004237	0,002664
B*46	0,001473	0,000863	B*54	0,003636	0,001470	B*48	0,002483	0,001389	B*46	0,002119	0,001926	B*46	0,002119	0,001926
B*45	0,000982	0,000664	B*53	0,001818	0,001101	B*46	0,001656	0,001231	-	-	-	-	-	-
B*53	0,000491	0,000478	B*45	0,000606	0,000522	B*47	0,001656	0,001119	-	-	-	-	-	-
B*73	0,000491	0,000484	-	-	-	B*54	0,000828	0,000901	-	-	-	-	-	-

Таблица 3. Частоты встречаемости аллелей локуса HLA-C  
Table 3. Frequencies of HLA-C alleles

Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
Свердловская область (n = 1018)														
C*07	0,290766	0,010126	C*07	0,255152	0,011526	C*07	0,278974	0,012062	C*07	0,286017	0,021753	C*07	0,286017	0,021753
C*06	0,130648	0,008357	C*04	0,132727	0,008526	C*04	0,135762	0,009638	C*12	0,127119	0,015546	C*12	0,127119	0,015546
C*04	0,121316	0,007453	C*12	0,127273	0,008315	C*12	0,119205	0,009817	C*03	0,114407	0,012363	C*03	0,114407	0,012363
C*03	0,115422	0,007109	C*06	0,124848	0,008065	C*03	0,111755	0,009371	C*06	0,108051	0,013626	C*06	0,108051	0,013626
C*12	0,098723	0,006519	C*03	0,087879	0,006917	C*06	0,109272	0,010718	C*04	0,099576	0,012279	C*04	0,099576	0,012279
C*02	0,067289	0,005948	C*02	0,064242	0,005819	C*02	0,068709	0,006608	C*02	0,052966	0,009864	C*02	0,052966	0,009864
C*01	0,041749	0,003988	C*01	0,041818	0,004764	C*05	0,041391	0,006137	C*01	0,046610	0,009773	C*01	0,046610	0,009773
C*05	0,035363	0,003755	C*08	0,036970	0,004634	C*01	0,036424	0,005502	C*05	0,040254	0,008197	C*05	0,040254	0,008197
C*08	0,033890	0,004160	C*05	0,034545	0,004399	C*15	0,027318	0,004098	C*17	0,036017	0,009934	C*17	0,036017	0,009934
C*15	0,025049	0,004079	C*15	0,033939	0,004453	C*17	0,024007	0,004381	C*15	0,031780	0,008992	C*15	0,031780	0,008992
C*17	0,019155	0,003488	C*17	0,026061	0,003478	C*08	0,019868	0,003803	C*08	0,029661	0,007412	C*08	0,029661	0,007412
C*16	0,015226	0,002633	C*16	0,018182	0,003310	C*16	0,014901	0,003439	C*16	0,014831	0,005059	C*16	0,014831	0,005059
C*14	0,005403	0,001631	C*14	0,016364	0,002945	C*14	0,012417	0,003277	C*14	0,010593	0,004123	C*14	0,010593	0,004123
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Саратовская область (n = 825)														
Ярославская область (n = 604)														
Владимирская область (n = 236)														

Таблица 4. Частоты встречаемости аллелей локуса HLA-DRB1

Table 4. Frequencies of HLA-DRB1 alleles

Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
Свердловская область (n = 1018)			Саратовская область (n = 825)			Ярославская область (n = 604)			Владимирская область (n = 236)		
DRB*15	0,150786	0,007341	DRB*15	0,147273	0,009342	DRB*07	0,139073	0,009745	DRB*15	0,144068	0,015617
DRB*07	0,150295	0,007845	DRB*07	0,138788	0,008002	DRB*13	0,139073	0,009173	DRB*13	0,139831	0,016271
DRB*01	0,142927	0,007695	DRB*11	0,133333	0,007456	DRB*01	0,135762	0,011452	DRB*11	0,120763	0,015257
DRB*13	0,129666	0,006857	DRB*13	0,122424	0,007896	DRB*15	0,133278	0,009317	DRB*07	0,114407	0,014455
DRB*04	0,115914	0,007448	DRB*04	0,121818	0,008019	DRB*11	0,127483	0,009776	DRB*01	0,112288	0,014170
DRB*11	0,107564	0,007376	DRB*01	0,104242	0,006537	DRB*04	0,114238	0,009271	DRB*04	0,108051	0,015544
DRB*03	0,070727	0,005484	DRB*03	0,072121	0,005441	DRB*03	0,091060	0,008786	DRB*03	0,091102	0,013957
DRB*08	0,038802	0,004122	DRB*16	0,049697	0,005161	DRB*16	0,031457	0,005674	DRB*16	0,067797	0,012656
DRB*16	0,029961	0,003648	DRB*08	0,030303	0,004453	DRB*08	0,025662	0,004975	DRB*08	0,033898	0,008664
DRB*12	0,023084	0,003190	DRB*12	0,024848	0,004002	DRB*14	0,019868	0,003984	DRB*12	0,021186	0,006108
DRB*09	0,017191	0,003342	DRB*14	0,022424	0,003357	DRB*12	0,018212	0,003945	DRB*14	0,016949	0,006189
DRB*14	0,016699	0,002981	DRB*09	0,016364	0,002877	DRB*09	0,013245	0,003298	DRB*09	0,014831	0,005573
DRB*10	0,006385	0,001613	DRB*10	0,016364	0,003056	DRB*10	0,011589	0,002915	DRB*10	0,014831	0,005713

частоту встречаемости в Ярославской области (13,9 %), в Свердловской и Саратовской областях является вторым по частоте (15,0 и 13,9 %) и четвертым во Владимирской области (11,4 %). Из данных табл. 4 следует, что первые четыре аллеля в каждой из изученных популяций имеют незначительные различия по частоте встречаемости. Наиболее редким во всех четырех популяциях является аллель HLA-DRB1\*10, характеризующийся высокой частотой встречаемости в популяциях Индии, Малайзии, Сенегала [11].

Четырехлокусные гаплотипы с частотой встречаемости более 1,0 % представлены в табл. 5. Максимальной частотой встречаемости во всех изученных регионах характеризуется гаплотип HLA-A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03, на его долю приходится 4,4 % от общего числа выявленных гаплотипов в Свердловской области, 3,2 % – в Саратовской области, 4,9 % – в Ярославской области, 4,2 % – во Владимирской области. Также лидирующие позиции во всех популяциях занимают гаплотипы HLA-A\*03-B\*07-C\*07-DRB1\*15, HLA-A\*03-B\*35-C\*04-DRB1\*01, HLA-A\*02-B\*13-C\*06-DRB1\*07.

## Обсуждение

Все изученные в данной работе популяции можно отнести к мононациональным. Русскими являются 90,6 % населения Свердловской области, 87,5 % населения Саратовской области, 96,0 % населения Ярославской области, 95,6 % населения Владимирской области [12]. Именно поэтому аллельные профили частот встречаемости локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 у доноров данных регионов очень схожи между собой и с другими региональными российскими популяциями.

Аллельный вариант HLA-A\*02, самый распространенный в изученных популяциях, также является самым частым у потенциальных доноров ГСК в следующих регистрах: уральском региональном регистре – 30,4 % [13], регистре ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России – 30,4 % [14], общественном регистре Югорского НИИ клеточных технологий с банком стволовых клеток – 29,8 % [15], регистре Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова – 29,4 % [16]. Во всех указанных регистрах данный вариант имеет частоту встречаемости примерно в 2 раза больше, чем у следующего за ним варианта, что является признаком европеоидной популяции [11]. Идентичный профиль распределения наиболее часто встречающихся аллелей локуса HLA-A определен у жителей Москвы (HLA-A\*02 –

29,5 %, HLA-A\*03 – 19,8 %, HLA-A\*01 – 11,9 %, HLA-A\*24 – 11,1 %, HLA-A\*11 – 6,6 %) [17] и в популяции татар, проживающих на территории Южно-Уральского округа (HLA-A\*02 – 27,4 %, HLA-A\*03 – 15,9 %, HLA-A\*01 – 11,8 %, HLA-A\*24 – 10,7 %, HLA-A\*11 – 7,4 %) [18]. Схожие профили распределения с незначительными отличиями выявлены у жителей Кировской (HLA-A\*02 – 28,4 %, HLA-A\*03 – 17,0 %, HLA-A\*24 – 12,7 %, HLA-A\*01 – 11,8 %) [19] и Новосибирской областей (HLA-A\*02 – 29,25 %, HLA-A\*01 – 14,0 %, HLA-A\*03 – 13,5 %, HLA-A\*24 – 10,7 %) [20].

Аллельные варианты HLA-B\*07, HLA-B\*35, HLA-B\*44, являющиеся самыми распространенными во всех четырех исследованных популяциях, также имеют высокую частоту встречаемости во многих российских регионах: у русских, проживающих в Челябинской области (14,09 %, 11,12 %, 8,92 %) [18], русских доноров Уральского регионального регистра (12,6 %, 11,9 %, 8,4 %) [13], доноров из республики Чувашия (18,9 %, 18,3 %, 5,0 %) [21], Северо-Западного округа (14,6 %, 12,7 %, 9,3 %) [22], Кировской области (15,3 %, 2,7 %, 9,3 %) [19].

Преобладанием аллельного варианта HLA-C\*07, имеющего частоту встречаемости в исследованных популяциях более 25,0 %, характеризуется большинство мировых популяций [11]. Вероятно, это обусловлено тем, что сразу два аллеля указанной аллельной группы – HLA-C\*07:01 и HLA-C\*07:02 – обладают высокой частотой встречаемости. Профиль распределения часто встречающихся аллелей локуса HLA-C у доноров Ярославской и Саратовской областей близок к профилю русских татар (HLA-C\*07 – 24,8 %, HLA-C\*04 – 15,8 %, HLA-C\*06 – 14,6 %, HLA-C\*12 – 12,0 %, HLA-C\*03 – 8,6 %) [13], у доноров Владимирской области – профилю доноров Москвы (HLA-C\*07 – 25,7 %, HLA-C\*12 – 13,4 %, HLA-C\*06 – 13,0 %, HLA-C\*04 – 12,8 %, HLA-C\*03 – 9,1 %) [17]. Во Владимирской области выявлен редкий для европейских популяций вариант HLA-C\*18 (0,21 %), характерный для жителей африканского континента и Южной Азии [11], который, однако, ранее обнаруживался в некоторых российских популяциях также с очень низкой частотой [13, 18, 20, 23, 24].

Первые шесть аллельных вариантов в локусе HLA-DRB1 во всех изученных популяциях – HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*13, HLA-DRB1\*15 – обладают близкими частотами встречаемости. Эти же аллельные варианты также с близкими значениями частот встречаемости выявлены во многих российских популяциях: у доноров ре-

Таблица 5. Частоты встречаемости HLA-A-B-C-DRB1 гаплотипов

Table 5. Frequency of HLA-A-B-C-DRB1 haplotypes

Гаплотип	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
Свердловская область (n = 1018): в общей сложности было определено 752 гаплотипа из 6205 потенциально возможных		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,044131	0,005111
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,033583	0,004132
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,029923	0,003911
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,025384	0,003789
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,018553	0,003485
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,013045	0,003104
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,011269	0,002546
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,010976	0,002530
A*02-B*18-C*07-DRB1*11	0,010660	0,002813
Саратовская область (n = 825): в общей сложности было определено 713 гаплотипов из 5790 потенциально возможных		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,031942	0,004107
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,026504	0,004658
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,020074	0,003862
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,017673	0,003556
A*02-B*18-C*07-DRB1*11	0,015690	0,003385
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,015562	0,003046
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,014825	0,002770
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,013054	0,003595
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,010750	0,002846
Ярославская область (n = 604): в общей сложности было определено 526 гаплотипов из 4181 потенциально возможного		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,048656	0,005539
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,034115	0,005413
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,022223	0,005148
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,021022	0,005138
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,019053	0,005215
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,016536	0,003404
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,013327	0,003721
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,012777	0,003706
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,011927	0,003619
A*02-B*57-C*06-DRB1*07	0,010014	0,003340
Владимирская область (n = 236): в общей сложности было определено 266 гаплотипов из 2239 потенциально возможных		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,042373	0,009122
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,024781	0,007621
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,024683	0,009342
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,021774	0,008032
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,017376	0,006538
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,017039	0,006055
A*02-B*27-C*02-DRB1*16	0,016949	0,006497
A*02-B*18-C*07-DRB1*11	0,014831	0,005559
A*02-B*44-C*07-DRB1*16	0,014831	0,006341
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,014831	0,005626
A*02-B*07-C*07-DRB1*13	0,012362	0,006062
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,010593	0,005189
A*02-B*14-C*08-DRB1*13	0,010593	0,005071
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,010593	0,005106
A*26-B*38-C*12-DRB1*13	0,010593	0,005091

**Таблица 6.** Характеристика новых аллелей, выявленных в популяциях Свердловской и Саратовской областей**Table 6.** Novel alleles identified in Sverdlovsk and Saratov regions

№ п/п	Аллель	Описание замены [28]	Дата регистрации [28]	Регион выявления
1	V*27:02:03	Синонимичная, 4-й экзон	2016-10-31	Свердловская область
2	C*15:04:03	Синонимичная, 4-й экзон	2016-10-31	Свердловская область
3	A*31:128	Кодирующая, 4-й экзон	2017-09-29	Саратовская область
4	C*08:19:02	Синонимичная, 3-й экзон	2017-12-28	Саратовская область

гистров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России [14] и Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова [16], у жителей Северо-Западного округа [22], Кировской [19], Вологодской [11], Костромской [11] областей, республики Марий-Эл [11].

Несмотря на различия в профилях распределения часто встречающихся аллелей в каждом из изученных локусов, наибольшей частотой встречаемости во всех исследованных популяциях обладает четырехлокусный гаплотип HLA-A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03, что объясняется неравновесностью сцепления HLA-локусов при наследовании. Гаплотип HLA-A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03 соответствует самому высокочастотному гаплотипу большинства европейских популяций доноров: европейцев, рекрутированных NMDP США (6,5 %), Испании (6,1 %), Польши (6,0 %), Австрии (3,8 %), Албании (3,1 %) [11, 25, 26]. Максимальной частотой выявления данного гаплотипа характеризуются популяции доноров Северо-Западной Англии (9,5 %) и англичан, рекрутированных DKMS (8,0 %) [11]. Следует отметить, что для российских популяций частота этого гаплотипа понижена по сравнению с европейскими. Данный гаплотип в низком разрешении выявлен у русских татар с частотой встречаемости 2,1 % [18], в высоком разрешении – у алеутов острова Беринга (HLA-A\*01:01-B\*08:01-C\*07:01-DRB1\*03:01 – 1,4 %) [27], жителей Карелии (HLA-A\*01:01-B\*08:01-C\*07:01-DRB1\*03:01-DQB1\*02:01 – 3,9 %) [11], Северной Осетии (HLA-A\*01-B\*08-C\*07:01-DRB1\*03-DQB1\*02 – 1,2 %) [11] и Забайкальского края (HLA-A\*01-B\*08-C\*07:01-DRB1\*03:01-DQB1\*02 – 1,0 %) [11].

Гаплотип HLA-A\*03-B\*07-C\*07-DRB1\*15, расположенный на втором месте у жителей Свердловской и Саратовской областей, на третьем месте в популяции Ярославской области и на четвертом – во Владимирской области, примерно с такой же частотой встречаемости выявлен в Испании (2,6 %), в Польше (2,6 %) [25, 26] в высоком разрешении. С максимальной частотой

для мировых популяций доноров ГСК гаплотип HLA-A\*03-B\*07-C\*07-DRB1\*15 обнаружен на юге Ирландии (4,3 %), в Северо-Западной Англии (4,2 %), Австрии (4,0 %) [11]. Указанный гаплотип также выявлен в популяциях Северной Осетии (4,3 %) [11] и Карелии (3,5 %) [11].

Профили распределения HLA-A-B-C-DRB1 гаплотипов с частотой встречаемости свыше 1,0 % во всех четырех изученных популяциях близки, но не идентичны. Так, в Саратовской области с частотой встречаемости 1,5 % выявлен гаплотип HLA-A\*30-B\*13-C\*06-DRB1\*07, более характерный для популяций Китая, Тайваня, Кореи [11], в России указанный гаплотип обнаружен у бурят трансбайкальской территории [11]. Гаплотип HLA-A\*02-B\*57-C\*06-DRB1\*07, выявленный у жителей Ярославской области, с частотой встречаемости 1,0 %, в трех других исследованных популяциях имеет значительно меньшую частоту встречаемости. Данный гаплотип в высоком разрешении примерно с такой же частотой встречаемости характерен для населения Южной Ирландии [11], с более низкой частотой – для доноров Польши, Хорватии, Голландии [11, 26].

В ходе исследования в популяциях доноров Свердловской и Саратовской областей выявлено четыре новых аллеля [27]. Их перечень и характеристика приведены в табл. 6, из представленных в ней данных следует, что только один аллель из четырех характеризуется заменой, приводящей к изменению структуры белка. Все аллели выявлены по одному разу.

## Заключение

Проведенное исследование показало близость иммуногенетического профиля HLA-аллелей и мультилокусных гаплотипов популяций доноров Свердловской, Саратовской, Ярославской и Владимирской областей многим российским и некоторым европейским популяциям. Выявленные новые аллели, а также более низкая частота встречаемости основных четырехлокусных гаплотипов в сравнении с европейскими популяциями доноров, свидетельствующие о высокой

гетерогенности популяций, подтверждают актуальность расширения российского регистра даже за счет жителей практически мононациональных регионов. Кроме того, расширение национально-го регистра потенциальных доноров ГСК остается перспективным направлением, поскольку позволит снизить стоимость, повысить вероятность и ускорить процесс подбора совместимых неродственных доноров ГСК для российских пациентов, относительно поиска и активации в зарубежных регистрах.

## Список литературы / References

1. Грицаев С.В., Павлова И.Е., Семенова Н.Ю. Отдельные аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток онкогематологическим больным (лекция). *Вестн. гематологии* 2015; XI (3): 1–20.
1. Gricaev S.V., Pavlova I.E., Semenova N.YU. Some aspects of hemopoietic stem cell transplantation to patients with oncohematological disorders (lecture). *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2015; XI (3): 1–20. [In Russian].
2. Кокорев О.В., Чердынцева Н.В., Зайцев К.В., Волгушев С.В. Теоретические и практические аспекты трансплантации стволовых клеток в онкологии. *Сиб. онкол. журн.* 2005; 16 (4): 53–61.
2. Kokorev O.V., Cherdynceva N.V., Zajcev K.V., Volgushev S.V. Theoretical and practical aspects of hemopoietic stem cell transplantation in oncology. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2005; 16 (4), 53–61. [In Russian].
3. Поп В.П., Рукавицын О.А. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: перспективы и альтернативы, собственный опыт. *Рос. журн. дет. гематологии и онкологии*. 2017; 4 (2): 46–69. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-46-69
3. Pop V.P., Rukavicyn O.A. Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: Perspectives and alternatives, own experience. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017; 4 (2): 46–69. [In Russian]. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-46-69
4. Hematopoietic stem cell transplantation. A handbook for clinicians. Ed. J.R. Wingard, D.A. Gastineau, H.L. Leather, Z.M. Szczepiorkowski, E.L. Snyder. 2nd Edition. Maryland: AABB, 2015. 970 p.
5. Скворцова Ю.В., Шелихова Л.Н., Мякова Н.В., Биячуев Э.Р., Коновалов Д.М., Абрамов Д.С., Масчан М.А., Скоробогатов Е.В., Румянцев А.Г., Масчан А.А. Лимфоидные неоплазии после аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Случай развития вторичной лимфомы Ходжкина, дифференциальная диагностика с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием. *Онкогематология*. 2017; 12 (2): 54–61. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-54-61
5. Skvorcova Yu.V., Shelihova L.N., Myakova N.V., Biyachuev E.R., Konovalov D.M., Abramov D.S., Maschan M.A., Skorobogatov E.V., Rumyancev A.G., Maschan A.A. Lymphoid neoplasms after allogenic hematopoietic stem cells transplantation. The case of secondary Hodgkin's lymphoma, differential diagnosis with post-transplant lymphoproliferative disease. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2017; 12 (2): 54–61. [In Russian]. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-54-61
6. HLA alleles numbers. Available at: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>
7. WMDA Global Trend Report. Summary 2018. Available at: <https://wmda.info/wp-content/uploads/2019/08/17072019-GTR-Graphs-Summary-2018.pdf>
8. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Кучер М.А., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Певцов Д.Э., Головачева А.А., Кузьмич Е.В., Афанасьев Б.В. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Клин. онкогематология*. 2017; 10 (1): 39–44.
8. Makarenko O.A., Alyanskij A.L., Ivanova N.E., Kucher M.A., Babenko E.V., Estrina M.A., Pevcov D.E., Golovacheva A.A., Kuz'mich E.V., Afanas'ev B.V. Effectiveness of Search for Unrelated donor of hematopoietic stem cells using russian system Bone Marrow Donor Search: Experience of R.M. Gorbacheva Scientific research institute of pediatric hematology and transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2017; 10 (1): 39–44.
9. Excoffier L., Slatkin M. Maximum-Likelihood Estimation of Molecular Haplotype Frequencies in a diploid population. *Mol. Biol. Evol.* 1995; 12: 921–927. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040269
10. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis. *Evol. Bioinform. Online*. 2005; 1: 47–50.
11. The allele frequency net database. Available at: <http://www.allelefrequencies.net/>
12. Население России: численность, динамика, статистика. Режим доступа: <http://www.statdata.ru/russia>
12. The population of Russia: size, dynamics, statistics. Available at: <http://www.statdata.ru/russia> [In Russian].
13. Рыбкина В.Л., Азизова Т.В., Адамова Г.В., Теплякова О.В., Румянцева А.В., Тепляков И.И. Особенности генетического полиморфизма антигенов гистосовместимости уральского регионального регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток. *Иммунология*. 2017; 38 (2): 82–86. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-82-86

Rybkina V.L., Azizova T.V., Adamova G.V., Telyakova O.V., Romyanceva A.V., Telyakov I.I. Genetic polymorphism of histocompatibility antigens peculiarities in Urals regionals registry of hematopoietic stem cell donors. *Immunologiya = Immunology*. 2017; 38 (2): 82–86. [In Russian]. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-82-86

14. Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Чапова Р.С., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. HLA-A\*/B\*С\*/DRB1\*/DQB1\*-гены и гаплотипы у доноров костного мозга регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, самоопределившихся как русские. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62 (2): 65–70. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70

Hamaganova E.G., Kuz'minova E.P., Chapova R.S., Gaponova T.V., Savchenko V.G. HLA-A\*/B\*С\*/DRB1\*/DQB1-genes and haplotypes in self-assessment as the Russians donors of bone marrow registry (National Research Center for Hematology). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2017; 62 (2): 65–70. [In Russian]. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70

15. Преймачук Е.А., Степанов А.А., Коротаев Е.В., Пономарев С.А. Распределение аллелей HLA у жителей Ханты-Мансийского автономного округа. *Вестн. гематологии*. 2015; 11 (2): 25–27.

Prejmachuk E.A., Stepanov A.A., Korotaev E.V., Ponomarev S.A. Distribution of HLA alleles among inhabitants of the Khanty-Mansiysk Region. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2015; 11 (2): 25–27. [In Russian].

16. Алянский А.Л., Кузьмич Е.В., Макаренко О.А., Тимофеева Н.П., Хорошайлова А.Е., Ермолина В.В., Мерзлякова С.В., Иванова Н.Е., Афанасьев Б.В. Распределение частот HLA аллелей и гаплотипов в регистре доноров костного мозга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. *Вестн. гематологии*. 2015; 11 (2): 5–6.

Alyanskij A.L., Kuz'mich E.V., Makarenko O.A., Timofeeva N.P., Horoshajlova A.E., Ermolina V.V., Merzlyakova S.V., Ivanova N.E., Afanas'ev B.V. Frequency distribution of HLA alleles and haplotypes in the bone marrow donor registry of St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2015; 11 (2): 5–6. [In Russian].

17. Pukhlikova T., Lebedeva L., Chumak A., Pavlenko S., Zinkin V., Mayorova O. The frequency of HLA-A/B/DRB1 haplotypes in the Russian population of the Moscow region. *Tissue Antigens*. 2015; 85 (5): 396.

18. Суслова Т.А., Рудакова Г.А., Хромова Е.Б., Вавилов М.Н., Беляева С.В. Вклад в генофонд HLA регистра доноров стволовой клетки различных национальностей, проживающих в Челябинской области. *Вестн. Челяб. гос. ун-та*. 2015; (21): 28–35.

Suslova T.A., Rudakova G.A., Hromova E.B., Vavilov M.N., Belyaeva S.V. The contribution to the gene pool of HLA donor register of stem cells of different nationalities living in the Chelyabinsk region. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Chelyabinsk State University*. 2015; (21): 28–35. [In Russian].

19. Логинова М.А., Трофимова Н.П., Парамонов И.В. Генетические особенности популяции, проживающей на территории Кировской области. *Вестн. службы крови России*. 2012; (1): 24–28.

Loginova M.A., Trofimova N.P., Paramonov I.V. Genetic characteristics of population living on the territory of Kirov region. *Vestnik sluzhby krovi Rossii = Bulletin of the Blood Service of Russia*. 2012; (1): 24–28. [In Russian].

20. Логинова М.А., Парамонов И.В., Хальзов К.В., Моор Ю.В. Генетические особенности доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих в Новосибирске. *Клин. лаб. диагностика*. 2016; 61 (7): 422–428. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-7-422-428

Loginova M.A., Paramonov I.V., Hal'zov K.V., Moor YU.V. The genetic characteristics of Novosibirsk donor of hematopoietic stem cells. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016; 61 (7): 422–428. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-7-422-428

21. Arnais-Villena J., Martinez-Lazo J., Moscoso J., Livshits J., Zamora E., Gomez-Casado S., Silver-Redondo C., Melvin K., Crawford M.H. HLA genes in the Chuvashian population from European Russia: admixture of Central European and Mediterranean Populations. *Hum. Biol.* 2003; 75 (3), 375–392. doi: 10.1353/hub.2003.0040

22. Evseeva I., Spurkland A., Torsby E., Smerdel A., Boldyreva M., Tranebjaerg L., Groudakova I., Gouskova L., Alexeev L.L. HLA profile of three ethnic groups living in the North-West region of Russia. *Tissue Antigens*. 2002; 59, 38–43. doi: 10.1034/j.1399-0039.2002.590107.x

23. Pavlova A., Sokolova Yu., Pavlova I., Bubnova L., Bessmeltev S. Polymorphism of cytokine genes in a healthy population from the North-West region of Russia. *Tissue Antigens*. 2013; 81 (5): 322–323.

Suslova T.A., Burmistrova A.L., Chernova M.S., Khromova E.B., Lupar E.I., Timofeeva S.V., Devald I.V., Vavilov M.N., Darke C. HLA gene and haplotype frequencies in Russians, Bashkirs and Tatars, living in the Chelyabinsk Region (Russian South Urals). *Int. J. Immunogenet.* 2012; 39 (5): 394–408. doi: 10.1111/j.1744-313X.2012.01117.x

25. Randin S., Ferrero N.M., Sacci N., Costa S., Pollicieni S., Amoroso A. Estimation of the frequency of high resolution alleles and haplotypes of class I and class II HLA in the Italian population and comparison with other European populations. *Hum. Immunol.* 2012; 73 (4), 399–404. doi: 10.1016/j.humimm.2012.01.005

26. Schmidt A.H., Solloch U.V., Pingel J., Baier D., Böhme I., Dubicka K., Schumacher S., Rutt C., Skotnicki A.B., Wachowiak J., Ehninger G. High-resolution human leukocyte antigen allele and haplotype frequencies of the Polish population based on 20,653 stem cell donors. *Hum. Immunol.* 2011, 72 (7): 558–565. doi: 10.1016/j.humimm.2011.03.010
27. Arnaiz-Villena A., Lopez-Nares A., Callado A., H-Sevilla A., Rashidi F., Palacio-Grüber J., Juárez I. Study of HLA genes in Russia Bering Island Aleuts. *Hum. Immunol.* 2019; 80 (9), 631–632. doi: 10.1016/j.humimm.2019.07.295
28. IPD-IMGT/HLA Database. European Bioinformatics Institute. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>

**Сведения об авторах:**

**Светлана Сергеевна Кутявина**, ORCID: 0000-0002-2371-4044, e-mail: kss1993@bk.ru  
**Мария Александровна Логинова**, к.б.н., ORCID: 0000-0001-7088-3986 e-mail: loginova@niigpk.ru  
**Дарья Николаевна Смирнова**, ORCID: 0000-0002-0090-1891, e-mail: cards1993@mail.ru  
**Ольга Александровна Махова**, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: makhova.olg@yandex.ru  
**Игорь Владимирович Парамонов**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: iparamon@gmail.com

**Information about the authors:**

**Svetlana S. Kutjavina**, ORCID: 0000-0002-2371-4044, e-mail: kss1993@bk.ru  
**Maria A. Loginova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-7088-3986 e-mail: loginova@niigpk.ru  
**Daria N. Smirnova**, ORCID: 0000-0002-0090-1891, e-mail: cards1993@mail.ru  
**Olga A. Makhova**, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: makhova.olg@yandex.ru  
**Igor V. Paramonov**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: iparamon@gmail.com

*Поступила в редакцию 18.05.2020*  
*Принята к публикации 10.07.2020*

*Received 18.05.2020*  
*Accepted 10.07.2020*