

Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, рекрутированных на территории Северного Кавказа

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

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

Резюме

Цель исследования – изучить иммуногенетические особенности популяции потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих на Северном Кавказе, и выявить у них частоты распространения аллелей и гаплотипов HLA. **Материал и методы.** Проведено HLA-типирование по технологии Next Generation Sequencing локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 2663 потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих в Чеченской Республике, Ставропольском крае и Республике Дагестан. Массовое параллельное секвенирование проводили на приборе MiSeq™ System (Illumina Inc., США). Для определения частот встречаемости HLA-аллелей и гаплотипов методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных использовали программу Arlequin v.3.5.2.2. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено 47 аллелей по локусу HLA-A, 77 – по локусу HLA-B, 39 – по локусу HLA-C, 54 – по локусу HLA-DRB1, 22 – по локусу HLA-DQB1. Наиболее распространенными аллелями, частоты встречаемости которых составляют более 10 %, являются HLA-A*02:01, HLA-A*01:01, HLA-B*13:02, HLA-B*51:01, HLA-C*06:02, HLA-C*04:01, HLA-C*07:02, HLA-DRB1*07:01, HLA-DRB1*13:01, HLA-DQB1*03:01, HLA-DQB1*02:02, HLA-DQB1*06:03, DQB1*03:02. Наиболее распространенный пятилокусный гаплотип – HLA-A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02, частота его встречаемости составила 4,5 %. В ходе работы обнаружено 13 новых аллелей.

Ключевые слова: HLA-типирование, NGS, аллели, гаплотипы, частота встречаемости, Северный Кавказ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Кутявина С.С., Махова О.А., Кашин К.П., Парамонов И.В. Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, рекрутированных на территории Северного Кавказа. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (1): 69–80. doi: 10.18699/SSMJ20210107

Immunogenetic characteristics of potential donors of hemopoietic stem cells recruited in the North Caucasus

М.А. Loginova, D.N. Smirnova, S.S. Kutyavina, O.A. Makhova,
K.P. Kashin, 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 immunogenetic characteristics of the potential donors of hematopoietic stem cells recruited in the North Caucasus and the distribution features of HLA alleles and multilocus haplotypes. **Material and methods.** Next Generation Sequencing technology was used to identify HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles from 2663 unrelated bone marrow volunteers living in the Chechen Republic, Stavropol region, Republic of Dagestan. Mass parallel sequencing was performed using the MiSeq™ System («Illumina Inc.», USA). HLA allele and haplotype frequencies were estimated via maximum-likelihood analysis from genotypic data through an expectation-

maximization (EM) algorithm for unknown gametic phase using Arlequin v. 3.5.2.2. **Results and discussion.** In studied population, 47 HLA-A, 77 HLA-B, 39 HLA-C, 54 HLA-DRB1, 22 HLA-DQB1 alleles were selected. Thirteenth alleles, HLA-A*02:01, HLA-A*01:01, HLA-B*13:02, HLA-B*51:01, HLA-C*06:02, HLA-C*04:01, HLA-C*07:02, HLA-DRB1*07:01, HLA-DRB1*13:01, HLA-DQB1*03:01, HLA-DQB1*02:02, HLA-DQB1*06:03, DQB1*03:02 exhibit frequencies over 10 %. The highest frequency extended haplotype HLA-A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02, was observed frequencies of 4,5 %. Routine HLA typing allowed us to define 13 new HLA alleles.

Key words: HLA-typing, NGS, alleles, haplotypes, frequency, North Caucasus.

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

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

Citation: Loginova M.A., Smirnova D.N., Kutjavina S.S., Makhova O.A., Kashin K.P., Paramonov I.V. Immunogenetic characteristics of potential donors of hemopoietic stem cells recruited in the North Caucasus. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 69–80. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210107

Введение

В Российской Федерации ежегодно впервые диагностируется около 25 тысяч случаев заболеваний системы кроветворения, к которым относятся острые и хронические лейкозы, злокачественные лимфомы, множественная миелома, миелодисплазии и др. [1]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – один из эффективных методов их лечения [2]. Важное условие успешной ТГСК – совместимость пациента и донора по системе HLA, которая является одной из самых полиморфных систем в геноме человека [3, 4]. Наибольшее клиническое значение для ТГСК имеют локусы HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1, по которым в настоящее время подбирают доноров все российские и многие зарубежные трансплантационные центры. Для этого лучше всего подходят сиблинги (родные братья и сестры), идентичные по системе HLA, однако вероятность нахождения такого человека в Российской Федерации составляет 25–30 % [5, 6]. Для остальных пациентов альтернативным решением является поиск неродственных доноров в регистрах потенциальных доноров ГСК.

Учитывая высокую полигенность и полиморфизм системы HLA, вероятность подбора идентичного неродственного донора повышается с увеличением числа людей, состоящих в регистре потенциальных доноров ГСК. В связи с этим изучение иммуногенетических особенностей потенциальных доноров ГСК, рекрутированных в различных регионах Российской Федерации в целях расширения отечественного регистра потенциальных доноров, является актуальным направлением исследования.

Цель работы – изучить иммуногенетические особенности популяции потенциальных доноров

ГСК, проживающих на Северном Кавказе, и выявить у них частоты распространения аллелей и гаплотипов HLA.

Материал и методы

Объектом исследования являлись 2663 потенциальных донора ГСК, подписавших информированное согласие на вступление в регистр ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России и проживающих на территориях Чеченской Республики, Ставропольского края и Республики Дагестан.

Препараты геномной ДНК получали из замороженных образцов цельной крови (антикоагулянт – K₂EDTA в концентрации 2 мг/мл) методом колоночной фильтрации с использованием наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия) на приборе QIACube (QIAGEN), концентрацию препаратов определяли на амплификаторе QuantStudio 5 (Life Technologies, США).

HLA-типирование по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 проводили в разрешении 2-fields по технологии массового параллельного секвенирования с использованием тест-системы VariFind™ HLA Solution IL-v2 (ООО «ПАРСЕК ЛАБ»), секвенирование осуществляли на приборе MiSeq™ System (Illumina Inc., США). Полученные данные анализировали с использованием программы VariFind™ HLA Software (ООО «ПАРСЕК ЛАБ»).

Частоты встречаемости HLA-аллелей и гаплотипов методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных и распределение генов по закону Харди – Вайнберга с количеством шагов в цепи Маркова, равным 100 000, рассчитывали с использованием программы Arlequin v.3.5.2.2 [7].

Результаты

Частоты встречаемости аллелей HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB1 и HLA-DRB1 у доноров ГСК, проживающих на Северном Кавказе, с соответствующими стандартными отклонениями представлены в табл. 1 и 2.

В результате исследования выявлено 47 аллелей по локусу HLA-A, 77 – по локусу HLA-B, 39 – по локусу HLA-C, 20 – по локусу DQB1, 54 – по локусу DRB1. Среди аллелей локусов I класса с частотой встречаемости более 10 % характеризуются HLA-A*02:01 (33,0 %), HLA-A*01:01 (12,1 %), HLA-A*24:02 (10,0 %), HLA-B*13:02 (12,1 %), HLA-B*51:01 (11,6 %), HLA-C*06:02 (20,9 %), HLA-C*04:01 (15,1 %), HLA-C*07:02 (10,5 %). Минимальной частотой встречаемости

обладают аллели HLA-A*01:03, HLA-A*01:217, HLA-A*02:10, HLA-A*02:658, HLA-A*03:07, HLA-A*11:72, HLA-A*32:121, HLA-A*36:04, HLA-A*74:03; HLA-B*67:01, HLA-B*73:01, HLA-B*81:02, HLA-B*51:28, HLA-B*51:08; HLA-C*03:49, HLA-C*05:145, HLA-C*06:104, HLA-C*07:499, HLA-C*08:22, HLA-C*12:234, каждый из которых выявлен по одному разу.

Среди аллелей локусов II класса с наибольшей частотой выявлены HLA-DRB1*07:01 (17,4 %), HLA-DRB1*13:01 (9,9 %), HLA-DQB1*03:01 (19,2 %), HLA-DQB1*02:02 (15,6 %), HLA-DQB1*06:03 (10,7 %), HLA-DQB1*03:02 (10,2 %). Наименьшей распространенностью характеризуются HLA-DRB1*03:05, HLA-DRB1*07:112, HLA-DRB1*11:15, HLA-DRB1*15:122, HLA-DQB1*02:108, HLA-DQB1*03:12 (0,02 %).

Таблица 1. Аллели локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C и частота их встречаемости

Table 1. Frequencies of HLA-A, HLA-B and HLA-C alleles

HLA-A			HLA-B			HLA-C		
Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
1	2	3	4	5	6	7	8	9
A*02:01	0,330454	0,006266	B*13:02	0,121104	0,004008	C*06:02	0,208787	0,005765
A*01:01	0,120916	0,00460	B*51:01	0,116222	0,004291	C*04:01	0,150770	0,004755
A*24:02	0,099700	0,004409	B*07:02	0,060083	0,003185	C*07:02	0,104769	0,004125
A*03:01	0,095006	0,004481	B*08:01	0,055764	0,003168	C*12:03	0,086557	0,004071
A*11:01	0,053887	0,003081	B*44:02	0,050131	0,002886	C*07:01	0,086369	0,003943
A*26:01	0,050319	0,003039	B*35:03	0,044874	0,002829	C*05:01	0,040744	0,002817
A*68:01	0,042997	0,003009	B*51:05	0,044499	0,002927	C*02:02	0,037927	0,002447
A*32:01	0,041307	0,002620	B*35:01	0,041495	0,003003	C*03:03	0,036050	0,002562
A*23:01	0,024596	0,001907	B*18:01	0,037364	0,002616	C*15:02	0,034735	0,002267
A*03:02	0,022531	0,001930	B*50:01	0,035862	0,002560	C*01:02	0,029854	0,002132
A*02:05	0,016898	0,001539	B*38:01	0,034923	0,002497	C*16:02	0,028727	0,002195
A*31:01	0,013519	0,001663	B*15:17	0,033421	0,002357	C*14:02	0,027976	0,002230
A*29:01	0,012392	0,001481	B*49:01	0,032858	0,002186	C*03:04	0,024033	0,002220
A*30:01	0,010327	0,001515	B*57:01	0,030792	0,002521	C*12:02	0,018588	0,001808
A*25:01	0,009200	0,001237	B*55:01	0,026286	0,002437	C*08:02	0,018400	0,002050
A*02:06	0,008261	0,001287	B*27:05	0,019902	0,001755	C*07:04	0,012580	0,001651
A*33:01	0,007323	0,001208	B*15:01	0,019339	0,002094	C*07:18	0,009012	0,001267
A*29:02	0,006384	0,001103	B*52:01	0,018776	0,001647	C*15:05	0,008074	0,001220
A*33:03	0,005257	0,001067	B*14:02	0,018025	0,001674	C*03:02	0,006008	0,001110
A*02:09	0,004694	0,000987	B*40:01	0,015208	0,001598	C*15:04	0,005633	0,000949
A*24:314	0,003943	0,000873	B*58:01	0,015021	0,001853	C*17:03	0,004318	0,000807
A*30:04	0,002816	0,000706	B*44:03	0,014082	0,001669	C*16:04	0,003192	0,000757
A*66:01	0,002629	0,000697	B*39:01	0,013706	0,001398	C*07:06	0,002629	0,000845
A*02:07	0,002253	0,000638	B*35:08	0,012580	0,001617	C*15:13	0,002441	0,000625
A*24:03	0,002065	0,000635	B*40:02	0,011641	0,001517	C*06:06	0,002253	0,000609
A*24:23	0,001502	0,000516	B*37:01	0,011453	0,001502	C*02:16	0,002065	0,000620
A*30:02	0,001314	0,000478	B*35:02	0,008261	0,001429	C*08:01	0,001502	0,000478

Продолжение табл. 1

Table 1 (Continued)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
A*24:11N	0,000939	0,000445	B*07:05	0,007886	0,001199	C*15:06	0,001127	0,000486
A*69:01	0,000939	0,000470	B*56:01	0,006008	0,000960	C*17:01	0,001127	0,000489
A*29:10	0,000751	0,000361	B*27:02	0,005821	0,001054	C*08:03	0,000939	0,000487
A*68:02	0,000751	0,000353	B*41:02	0,003943	0,000789	C*16:01	0,000751	0,000382
A*02:17	0,000563	0,000356	B*44:05	0,003943	0,000869	C*12:05	0,000563	0,000344
A*02:02	0,000376	0,000264	B*47:01	0,003004	0,000698	C*02:151	0,000376	0,000255
A*02:12	0,000376	0,000268	B*39:06	0,002629	0,000698	C*03:49	0,000188	0,000206
A*02:228	0,000376	0,000277	B*48:01	0,002253	0,000644	C*05:145	0,000188	0,000199
A*26:106	0,000376	0,000252	B*57:78	0,002065	0,000594	C*06:104	0,000188	0,000201
A*01:03	0,000188	0,000217	B*41:01	0,001878	0,000596	C*07:499	0,000188	0,000176
A*01:217	0,000188	0,000173	B*51:07	0,001502	0,000509	C*08:22	0,000188	0,000196
A*02:10	0,000188	0,000191	B*46:01	0,001314	0,000551	C*12:234	0,000188	0,000206
A*02:30	0,000188	0,000203	B*39:31	0,000939	0,000427			
A*02:658	0,000188	0,000190	B*40:32	0,000939	0,000434			
A*02:93	0,000188	0,000211	B*57:03	0,000939	0,000430			
A*03:07	0,000188	0,000186	B*13:01	0,000751	0,000338			
A*11:72	0,000188	0,000175	B*54:01	0,000751	0,000328			
A*32:121	0,000188	0,000186	B*07:10	0,000563	0,000314			
A*36:04	0,000188	0,000178	B*15:08	0,000563	0,000346			
A*74:03	0,000188	0,000185	B*18:03	0,000563	0,000278			
			B*39:24	0,000563	0,000338			
			B*40:06	0,000563	0,000269			
			B*44:27	0,000563	0,000329			
			B*44:29	0,000563	0,000328			
			B*14:01	0,000376	0,000238			
			B*15:18	0,000376	0,000250			
			B*15:220	0,000376	0,000267			
			B*45:01	0,000376	0,000231			
			B*53:01	0,000376	0,000268			
			B*07:47	0,000188	0,000183			
			B*07:48	0,000188	0,000206			
			B*15:11	0,000188	0,000193			
			B*15:161	0,000188	0,000188			
			B*15:29	0,000188	0,000180			
			B*15:32	0,000188	0,000202			
			B*18:05	0,000188	0,000191			
			B*27:04	0,000188	0,000173			
			B*27:12	0,000188	0,000187			
			B*27:14	0,000188	0,000182			
			B*35:395	0,000188	0,000165			
			B*37:02	0,000188	0,000170			
			B*38:02	0,000188	0,000169			
			B*39:05	0,000188	0,000193			
			B*39:10	0,000188	0,000196			
			B*44:17	0,000188	0,000171			
			B*51:08	0,000188	0,000186			
			B*51:28	0,000188	0,000184			
			B*67:01	0,000188	0,000220			
			B*73:01	0,000188	0,000167			
			B*81:02	0,000188	0,000175			

Таблица 2. Аллели локусов HLA-DRB1, HLA-DQB1 и частота их встречаемости

Table 2. Frequencies of HLA-DRB1, HLA-DQB1 alleles

HLA-DRB1			HLA-DQB1		
Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
DRB1*07:01	0,174052	0,005444	DQB1*03:01	0,191513	0,004761
DRB1*13:01	0,099324	0,004593	DQB1*02:02	0,156027	0,004550
DRB1*03:01	0,091626	0,004584	DQB1*06:03	0,107398	0,004514
DRB1*15:01	0,080736	0,003950	DQB1*03:02	0,102328	0,003921
DRB1*13:02	0,072287	0,003587	DQB1*02:01	0,092377	0,004216
DRB1*11:01	0,054825	0,003218	DQB1*05:01	0,072099	0,003603
DRB1*01:01	0,046001	0,002759	DQB1*06:02	0,069095	0,003520
DRB1*11:04	0,043560	0,002818	DQB1*06:04	0,062899	0,003436
DRB1*04:01	0,040931	0,002941	DQB1*03:03	0,026849	0,002185
DRB1*04:04	0,037176	0,002713	DQB1*04:02	0,026098	0,002221
DRB1*04:03	0,024409	0,002069	DQB1*05:03	0,024972	0,002041
DRB1*04:02	0,021404	0,002124	DQB1*05:02	0,024221	0,002213
DRB1*11:03	0,019715	0,001941	DQB1*06:01	0,018025	0,001667
DRB1*14:54	0,017837	0,001937	DQB1*06:09	0,009200	0,001181
DRB1*15:02	0,017649	0,001777	DQB1*03:04	0,007135	0,001215
DRB1*10:01	0,014833	0,001816	DQB1*03:05	0,003380	0,000705
DRB1*13:03	0,014833	0,001676	DQB1*05:04	0,003192	0,000798
DRB1*01:02	0,013894	0,001589	DQB1*04:01	0,001314	0,000548
DRB1*04:07	0,013519	0,001545	DQB1*02:169	0,001127	0,000463
DRB1*08:01	0,012392	0,001599	DQB1*02:12	0,000376	0,000232
DRB1*16:01	0,012204	0,001454	DQB1*02:108	0,000188	0,000208
DRB1*12:01	0,011265	0,001395	DQB1*03:12	0,000188	0,000186
DRB1*08:04	0,009951	0,001359			
DRB1*04:08	0,008449	0,001230			
DRB1*09:01	0,007886	0,001210			
DRB1*14:06	0,007323	0,001032			
DRB1*08:03	0,005821	0,000922			
DRB1*14:01	0,005445	0,001032			
DRB1*04:05	0,005069	0,001003			
DRB1*16:02	0,004882	0,000946			
DRB1*14:04	0,001502	0,000549			
DRB1*12:02	0,001127	0,000495			
DRB1*14:07	0,001127	0,000502			
DRB1*14:17	0,001127	0,000468			
DRB1*04:06	0,000751	0,000362			
DRB1*08:02	0,000563	0,000355			
DRB1*13:15	0,000563	0,000333			
DRB1*04:10	0,000376	0,000239			
DRB1*04:13	0,000376	0,000280			
DRB1*13:05	0,000376	0,000259			
DRB1*14:05	0,000376	0,000239			
DRB1*03:05	0,000188	0,000198			
DRB1*07:112	0,000188	0,000194			
DRB1*11:15	0,000188	0,000191			
DRB1*11:29	0,000188	0,000178			
DRB1*13:14	0,000188	0,000158			
DRB1*13:202	0,000188	0,000161			
DRB1*13:50	0,000188	0,000151			
DRB1*14:03	0,000188	0,000200			
DRB1*14:12	0,000188	0,000172			
DRB1*15:03	0,000188	0,000194			
DRB1*15:04	0,000188	0,000198			
DRB1*15:06	0,000188	0,000217			
DRB1*15:122	0,000188	0,000179			

Таблица 3. Гаплотипы HLA-A-B-C-DRB1-DQB1 в порядке уменьшения частоты встречаемости

Table 3. Frequencies of HLA-A-B-C-DRB1-DQB1 haplotypes

Гаплотип HLA-A-B-C-DRB1-DQB1	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,045334	0,003133
A*02:01-B*51:05-C*04:01-DRB1*13:01-DQB1*06:03	0,035447	0,002706
A*01:01-B*15:17-C*07:01-DRB1*13:02-DQB1*06:04	0,020205	0,001662
A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	0,016742	0,001608
A*02:05-B*50:01-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,011214	0,001393
A*01:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,010430	0,001749
A*01:01-B*57:01-C*06:02-DRB1*04:04-DQB1*03:02	0,010313	0,001408
A*26:01-B*08:01-C*07:02-DRB1*03:01-DQB1*02:01	0,010107	0,001320
A*02:01-B*44:02-C*05:01-DRB1*11:03-DQB1*03:01	0,009752	0,001408

Примечание. В общей сложности было определено 1688 из 42435 потенциально возможных гаплотипов HLA-A-B-C-DRB1-DQB1.

Таблица 4. Уровни соответствия закону Харди – Вайнберга и ожидаемая гетерозиготность изученных локусов

Table 4. Levels of compliance with the Hardy – Weinberg law and expected heterozygosity of the studied loci

Локус	Количество образцов	Гетерозиготность		Достижимый уровень значимости
		обнаруженная экспериментально	ожидаемая	
HLA-A	2663	0,83627	0,84620	0,44157
HLA-B	2663	0,94255	0,94633	0,00434
HLA-C	2663	0,89148	0,89812	0,20146
HLA-DQB1	2663	0,88885	0,89158	0,00064
HLA-DRB1	2663	0,92114	0,92607	0,01663

Гаплотипы с частотой встречаемости более 1 % представлены в табл. 3. По результатам исследования максимальную частоту встречаемости в популяции потенциальных доноров ГСК, проживающих на территории Северного Кавказа, имеют гаплотипы HLA-A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02 (4,5 %); HLA-A*02:01-B*51:05-C*04:01-DRB1*13:01-DQB1*06:03 (3,5 %), HLA-A*01:01-B*15:17-C*07:01-DRB1*13:02-DQB1*06:04 (2,0 %).

Результаты анализа каждого локуса на соответствие равновесному распределению Харди – Вайнберга представлены в табл. 4. Для локусов HLA-A и HLA-C значение $p > 0,05$, что свидетельствует о соответствии распределения генотипов закону Харди – Вайнберга, для локусов HLA-B, HLA-DQB1 и HLA-DRB1 значение p меньше порогового, что может отражать относительную генетическую замкнутость исследуемой популяции.

В ходе исследования выявлено 13 новых аллелей, их перечень и характеристика представлены в табл. 5. Из 13 аллелей, впервые выявленных в популяции потенциальных доноров ГСК Северного Кавказа, 12 характеризуются заменой, приводящей к изменению структуры белка. Более того, у 7 аллелей замена произошла в ключевых экзонах (2, 3 – для локусов I класса, 2 – для локусов II класса), что привело к изменению аминокислотной последовательности в пептидсвязывающем сайте.

Необходимо отметить, что аллели HLA-A*26:106, HLA-C*02:151, HLA-DQB1*02:169, HLA-B*57:78, HLA-A*24:314 выявлены у нескольких человек, не являющихся родственниками. Аллель HLA-C*02:151 также идентифицирован и у жителей других регионов Российской Федерации [8]. Это свидетельствует о циркуляции данных аллелей в российских донорских популяциях.

Таблица 5. Характеристика новых аллелей, выявленных в популяции Северного Кавказа

Table 5. Novel HLA-alleles identified in the population of the North Caucasus

№ п/п	Аллель	Описание замены [24]	Количество человек, у которых выявлен данный аллель	Дата регистрации [24]
1	A*01:217	кодирующая, 4 экзон	1	2016-09-30
2	A*02:658 [25]	кодирующая, 2 экзон	1	2016-10-31
3	A*24:314	кодирующая, 3 экзон	21	2015-06-20
4	A*26:106	кодирующая, 2 экзон	2	2014-10-31
5	A*32:121 [26]	кодирующая, 4 экзон	1	2018-11-30
6	B*57:78	кодирующая, 2 экзон	11	2015-04-30
7	C*05:145	кодирующая, 5 экзон	1	2016-10-31
8	C*02:151 [8]	кодирующая, 1 экзон	2	2018-09-28
9	DQB1*03:01:26	синонимичная, 3 экзон	1	2014-11-30
10	DQB1*02:169	кодирующая, 3 экзон	6	2019-12-31
11	DRB1*07:112	кодирующая, 2 экзон	1	2019-12-31
12	DRB1*13:202	кодирующая, 2 экзон	1	2015-04-30
13	DRB1*15:122	кодирующая, 2 экзон	1	2015-04-30

Обсуждение

Большинство кавказских народов в основном принадлежит к Кавкасионскому антропологическому типу европеоидной расы [9]. Данный тип характерен для восточных этнографических групп грузин, вайнахов (чеченцы, ингуши, бацбийцы), осетин, аварцев, андо-цезских народов, даргинцев, лакцев, карачаевцев, балкарцев, рутульцев и других лезгиноязычных народов [9].

В настоящем исследовании получены данные о частотах встречаемости аллелей и гаплотипов HLA в популяции потенциальных доноров ГСК, проживающих на территориях Чеченской Республики, Республики Дагестан и Ставропольского края.

Среди аллелей локуса HLA-A наибольшую частоту встречаемости в кавказской популяции потенциальных доноров ГСК имеет аллель HLA-A*02:01 (33,0 %). Группа HLA-A*02 распространена во многих российских популяциях доноров, к числу которых относятся жители Санкт-Петербурга (51,7 %) [10], башкиры Южного Урала (33,6 %), жители Новосибирска (29,3 %) [11], Москвы (28,8 %) [12], острова Нивхи (28,3 %) [12], Самары (27,9 %) [13], Архангельские поморы (26,0 %) [12], жители Мурманска (26,0 %) [12], Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО) (25,8 %) [14], Чувашии (25 %) [12], Северной Осетии (24,8 %) [12], татары (24,5 %) [12], жители Кировской области (22,3 %) [15]. Аллель HLA-A*02:01 распространен примерно с такой же частотой, как и в изученной нами кавказской

популяции, среди доноров Карелии (29,6 %), также он встречается и в некоторых других российских популяциях потенциальных доноров, таких как алеуты острова Беринга (22,6 %) [12], жители Иркутской области (15,41 %) [16] и жители Тувы (14,3 %) [17], но с меньшей частотой.

На втором месте по частоте встречаемости в исследуемой популяции находится аллель HLA-A*01:01 (12,1 %). Аллельная группа HLA-A*01 распространена во многих российских донорских популяциях – у жителей Санкт-Петербурга (21,6 %) [10], Южного Урала (18,1 %) [12], Новосибирска (14,0 %) [11], Кировской области (12,4 %) [15], Москвы (11,9 %) [18], Самары (11,4 %) [13], ХМАО (10,0 %) [14]. Аллель HLA-A*01:01 с меньшей частотой встречается у доноров Иркутской области (10,8 %) [16], Карелии (10,1 %), у алеутов острова Беринга (9,6 %), в популяции доноров Тувы частота выявления данного аллеля почти в два раза меньше, чем в исследуемой популяции (6,6 %) [17]. Третье место по распространенности аллелей локуса HLA-A принадлежит HLA-A*24:02 (10,0 %). Аллельная группа HLA-A*24 встречается в HLA-генотипах доноров ХМАО (19,5 %) [14], Санкт-Петербурга (19,7 %) [10], Кировской области (14,6 %) [15], Самары (11,9 %) [11]. Аллель HLA-A*24:02 распространен у алеутов острова Беринга (21,6 %) с частотой, в два раза превышающей частоту распространения данного аллеля у доноров Северного Кавказа, также к популяциям с высокой частотой его распространения относятся жители Иркутской области (20,65 %) [16] и Тувы (21,5 %) [12].

Полученный профиль частоты распределения аллелей локуса HLA-A: HLA-A*02:01 (33,0 %), HLA-A*01:01 (12,0 %), HLA-A*24:02 (10,0 %), не совпадает с профилем ни одной российской популяции потенциальных доноров ГСК, однако из мировых наиболее близкой оказалась популяция доноров Греции с профилем HLA-A*02:01 (30,8 %), HLA-A*01:01 (14,5 %), HLA-A*24:02 (10,8 %) [12].

Локус HLA-B характеризуется преобладанием аллеля HLA-B*13:02 (12,1 %). Группа аллелей HLA-B*13 встречается в следующих российских популяциях потенциальных доноров ГСК: башкиры (16,1 %) и татары (10,7 %) Южного Урала [12], жители Санкт-Петербурга (11,8 %) [10], ХМАО (9,5 %) [14], нагайбаки Челябинской области (8,9 %) [12]. Аллель HLA-B*13:02 с низкой частотой встречается у доноров ГСК Карелии (4,9 %), у алеутов острова Беринга (3,8 %) и в популяции доноров Тувы (3,3 %) [12]. На втором месте по распространенности находится аллель HLA-B*51:01 (11,6 %), который с меньшей частотой встречается у доноров ГСК, проживающих в Иркутской области (9,0 %) [16], Туве (6,1 %), Карелии (4,5 %), и у алеутов (2,9 %) [12]. Аллельная группа HLA-B*51 встречается у доноров Северной Осетии (12,6 %), башкир Южного Урала (10,6 %) [12], Нижнего Новгорода (3,8 %) [19]. Третье место по распространенности принадлежит аллелю HLA-B*07:02 (6,0 %), выявляемому с большей частотой в популяции доноров Карелии (13,0 %), Новосибирска (12,0 %) [11], у алеутов острова Беринга (9,6 %), а также жителей Тувы (7,2 %) [20]. Аллельная группа HLA-B*07 распространена в генотипах потенциальных доноров ГСК, проживающих в Нижнем Новгороде (13,5 %) [19], ХМАО (13,2 %) [21], Ненецком автономном округе (18,8 %), Чувашии (18,3 %), на Южном Урале (14,7 %) [20], в Кировской области (13,1 %) [15].

Локус HLA-C у доноров Северного Кавказа характеризуется преобладанием аллелей HLA-C*06:02 (20,8 %), HLA-C*04:01 (15,0 %), HLA-C*07:02 (10,5 %). В Российской Федерации аллельная группа HLA-C*06 выявлена в генотипах доноров Северной Осетии (15,4 %), Кировской области (14,6 %) [15], Татарстана (14,5 %), Москвы (13,0 %) [12], Новосибирска (13 %) [11]. Аллель HLA-C*06:02 распространен с меньшей частотой в популяциях потенциальных доноров Иркутской области (15,74 %) [22], Северной Осетии (15,3 %), у архангельских поморов (13,0 %), бурят (11,7 %) [20]. На втором месте по распространенности находится аллель HLA-C*04:01 (15,0 %), который с близкой частотой встречается у доноров Карелии (14,8 %), алеутов острова

Беринга (13,0 %), Тувы (11,5 %) [20]. Аллельная группа HLA-C*04 характерна для популяций доноров Мурманска (19,0 %), Татарстана (15,8 %), Кировской области (14,6 %) [15], Карелии (14,8 %) [12]. Третье место по распространенности принадлежит аллелю HLA-C*07:02 (10,0 %). Аллельная группа HLA-C*07 встречается у доноров Кировской области (28,8 %) [15], архангельских поморов (26,0 %), москвичей (25,7 %), татар (24,8 %), жителей Северной Осетии (24,0 %) [12]. Аллель HLA-C*07:02 с высокой частотой распространения выявлен у архангельских поморов (26,0 %) [11], у доноров Ямала-Ненецкого автономного округа (23,8 %) [19], Северной Осетии (16,9 %), Карелии (15,4 %) [12]; у доноров Иркутской области данный аллель встречается примерно с такой же частотой, как и в изученной популяции (9,6 %) [16].

Профиль частоты распределения аллелей локуса HLA-C выглядит следующим образом: HLA-C*06:02 (20,9 %), HLA-C*04:01 (15,0 %), HLA-C*07:02 (10,5 %), в российских популяциях потенциальных доноров ГСК такого профиля не выявлено, однако он совпадает с профилем распределения аллелей популяции доноров Абу Даби (ОАЭ): HLA-C*06:02 (16,3 %), HLA-C*04:01 (14,4 %), HLA-C*07:02 (13,4 %) [12].

При анализе частот распределения аллелей второго класса мы обнаружили, что в исследуемой популяции доноров, проживающих на Северном Кавказе, по локусу HLA-DRB1 преобладает аллель HLA-DRB1*07:01 (17,4 %). Аллельная группа HLA-DRB1*07 распространена у доноров ГСК в Кировской области (17,5 %) [15], Ростове (13,2 %), Астрахани (16,5 %), Москве (14,3 %), Санкт-Петербурге (12,0 %), Челябинской (13,5 %), Архангельской (12,3 %), Волгоградской (14,9 %), Костромской (14,2 %) и Смоленской (17,3 %) областях [23]. Аллель HLA-DRB1*07:01 встречается у бурят, проживающих в деревне Кушун (26,0 %), с меньшей частотой – у потенциальных доноров Иркутской области (13,7 %) [16], Забайкальского края (14,7 %), ХМАО (17,6 %) [12]. На втором месте по распространенности аллелей локуса HLA-DRB1 находится HLA-DRB1*13:01 (9,9 %) [12]. Аллельная группа HLA-DRB1*13 встречается в популяциях доноров Ростова (13,1 %), Астрахани (20,1 %), Москвы (14,2 %), Санкт-Петербурга (12,5 %), Челябинской (14,5 %), Архангельской (9,9 %), Волгоградской (14,9 %), Костромской (12,0 %), Кировской (10,9 %) [12], Смоленской (10,6 %) областях [12]. Аллель HLA-DRB1*13:01 обнаруживается у потенциальных доноров ГСК, проживающих в низовьях Енисея (23,5 %), и у жителей ХМАО (12,5 %) [12]. Третье место в популяции доноров Север-

ного Кавказа занимает аллель HLA-DRB1*03:01 (9,2 %), аллельная группа HLA-DRB1*03 распространена в Мурманской области (32,7 %), у чукчей (30,0 %) и эскимосов (28,0 %) Чукотского автономного округа, у ненцев (20,9 %) [12]. Аллель HLA-DRB1*03:01 с высокой частотой встречается у доноров Иркутской области (29,8 %) [16]; близкой к исследуемой популяции по частоте встречаемости данного аллеля относится популяция доноров ГСК Северо-Западных славян (9,5 %) [14], реже он обнаруживается у доноров Чувашии (7,9 %) [20].

При изучении локуса HLA-DQB1 установлено, что для доноров Северного Кавказа характерен генетический профиль HLA-DQB1*03:01 (19,1 %), HLA-DQB1*02:02 (15,6 %), HLA-DQB1*06:03 (10,7 %). Аллельная группа HLA-DQB1*03 встречается у эскимосов (67 %) и чукчей (60,0 %), проживающих в Чукотском автономном округе, у коряков Камчатского края (55,0 %), бурят Забайкальского края (43,0 %), а также у доноров Москвы (33,0 %), Кировской области (32,4 %) [15], Северной Осетии (30,7 %), Мурманска (23,5 %), Карелии (17,0 %), Ростова-на-Дону (15,1 %) [12]. Аллель HLA-DQB1*03:01 широко распространен в популяциях доноров поселка Полигус в Эвенкийском районе Красноярского края (66 %), у эскимосов (64,4 %), чукчей (60 %), коряков (55 %), ульчей (47,9 %) [12], с меньшей частотой встречается в популяции доноров Иркутской области (29,9 %) [16]. Аллель HLA-DQB1*02:02 примерно с такой же частотой, как и у доноров Северного Кавказа, встречается в популяции нагайбаков Челябинской области (14,7 %), доноров Иркутской области (11,2 %) [15], реже – у жителей Карелии (8,0 %) [12]. Аллель HLA-DQB1*06:03 обнаруживается достаточно редко, например, у доноров в ХМАО частота встречаемости составляет 8,1 %, в Карелии – 7,7 %, в Республике Тыва – 6,8 % [12].

В ходе исследования определены 1688 гаплотипов из 42435 потенциально возможных. На первом месте по частоте встречаемости оказался гаплотип HLA-A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02 (4,5 %), он обнаруживается у доноров Польши (1,8 %), Канарских островов (0,47 %), Сан-Диего (0,78 %), Италии (0,59 %) [12]. На втором месте с частотой встречаемости 3,5 % находится гаплотип HLA-A*02:01-B*51:05-C*04:01-DRB1*13:01-DQB1*06:03, который, согласно данным сайта Allele frequencies.net, выявлен с частотой 0,093 % только у доноров, проживающих в Германии и относящих себя к турецкому меньшинству [22].

Заключение

В результате проведения настоящего исследования получена иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров, проживающих на территориях Чеченской Республики, Республики Дагестан и Ставропольского края. Определены частоты встречаемости локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 и пятилокусных гаплотипов, выявлены часто встречающиеся и редкие аллели.

Сравнение изученной популяции доноров ГСК с другими российскими популяциями доноров позволило установить, что наиболее распространенные аллели жителей Северного Кавказа не являются уникальными и с разной частотой встречаются у доноров в различных регионах Российской Федерации. Однако анализ пятилокусных гаплотипов показал низкую частоту встречаемости наиболее распространенных у жителей Северного Кавказа гаплотипов среди российских донорских популяций, что может быть обусловлено как генетическими особенностями, так и недостаточной изученностью HLA-генотипов жителей Российской Федерации. Выявление 13 новых аллелей свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения иммуногенетических особенностей доноров Северного Кавказа. Пополнение отечественного регистра потенциальных доноров ГСК добровольцами из различных регионов нашей страны, особенно из тех, в которых встречаются редкие и новые аллели, расширит генетическое разнообразие регистра, что существенно повысит вероятность нахождения совместимых неродственных доноров для пациентов, нуждающихся в ТГСК.

Список литературы / References

1. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Головачева А.А., Кузьмич Е.В., Кучер М.А., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Паина О.В., Певцов Д.Э., Баховадинов Б.Б., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Актуальные вопросы поиска неродственного донора костного мозга в Российской Федерации. *Трансфузиология*. 2016; 17 (3): 21–28.
Makarenko O.A., Alyanskii A.L., Ivanova N.E., Golovachjova A.A., Kuz'mich E.V., Kucher M.A., Babenko E.V., Jestrina M.A., Paina O.V., Pevtsov D.J., Bahovadinov B.B., Zubarovskaja L.S., Afanas'ev B.V. Actual questions of the search for an unrelated bone marrow donor in the Russian Federation. *Transfuziologiya = Transfusiology*. 2016; 17 (3): 21–28. [In Russian].
2. Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е., Головачёва А.А., Кузьмич Е.В., Кучер М.А.,

- Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Витрищак А.А., Паина О.В., Петрова А.Л., Певцов Д.Э., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой. *Рос. журн. дет. гематологии и онкологии*. 2016; 3 (2): 68–74. doi: 10.21682/2311-1267-2016-3-3-30-36
- Alyanskii A.L., Makarenko O.A., Ivanova N.E., Golovacheva A.A., Kuz'mich E.V., Kucher M.A., Babenko E.V., Estrina M.A., Vitrichshak A.A., Paina O.V., Petrova A.L., Pevtsov D.E., Zubarovskaya L.S., Afanas'ev B.V. The development of the registry of unrelated bone marrow donors in the Russian Federation: the experience of the Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation named after R.M. Gorbacheva. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016; 3 (2): 68–74. [In Russian]. doi: 10.21682/2311-1267-2016-3-3-30-36
3. Полухин С.И., Ищенко И.В., Савченко О.А., Кудинова Э.Е., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Опыт работы зональной лаборатории иммунологического типирования тканей в составе национального регистра потенциальных доноров костного мозга. Оптимизация диагностики и лечения заболеваний системы крови: сб. мат. конф. гематологов. Ростов-на-Дону, 24–25 ноября 2017. Ростов н/Д.: Ростовский ГМУ, 2017: 27–32.
- Polukhin S.I., Ishchenkova I.V., Savchenko O.A., Kudina E.E., Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V. The experience of the zonal laboratory of immunological tissue typing as part of the national registry of potential bone marrow donors. *Optimization of the diagnosis and treatment of diseases of the blood system: proc. conf. of hematologists with international participation*. Rostov-on-Don, November 24–25, 2017. Rostov-on-Don: Rostov State Medical University, 2017: 27–32. [In Russian].
4. Искров И.А., Усс А.Л. Популяционная генетика регистра доноров костного мозга Республики Беларусь. *Гематология. Трансфузиология. Вост. Европа*. 2018; 4 (3): 287–297.
- Iskrov I.A., Uss A.L. Population genetics of the register of bone marrow donors of the Republic of Belarus. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2018; 4 (3): 287–297. [In Russian].
5. Старцева А.Ю., Янушевская Е.А., Усс А.Л., Кривенко С.И. Практические аспекты подбора донора для неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Пробл. здоровья и экологии*. 2011; (Прил. 2): 83–85.
- Startseva A.Yu., Yanushevskaya E.A., Uss A.L., Krivenko S.I. Practical aspects of donor selection for unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environment Issues*. 2011; (Suppl. 2): 83–85. [In Russian].
6. Бубнова Л.Н., Четчин А.В. Иммунологические исследования в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии. *Вестн. гематологии*. 2015; 11 (2): 8–9.
- Bubnova L.N., Chechetkin A.V. Immunological studies at the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2015; 11 (2): 8–9. [In Russian].
7. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis. *Evolutionary Bioinformatics Online*. 2005; 1: 47–50.
8. Loginova M., Zakharova V., Pavlov A., Simakova T., Paramonov I. Identification of the novel HLA-C*02:151 allele in Russian bone marrow donors. *HLA*. 2019; 93 (2-3): 124–125. doi: 10.1111/tan.13462
9. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Кучер М.А., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Певцов Д.Э., Головачева А.А., Кузмич Е.В., Афанасьев Б.В. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search. *Клин. онкогематология*. 2017; 10 (1): 39–44. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-39-44
- Makarenko O.A., Alyanskii A.L., Ivanova N.E., Kucher M.A., Babenko E.V., Estrina M.A., Pevtsov D.E., Golovacheva A.A., Kuzmich E.V., Afanas'ev B.V. Efficiency of searching for an unrelated donor of hematopoietic stem cells using a Russian search engine Bone Marrow Donor Search. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2017; 10 (1): 39–44. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-39-44
10. Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Рыжевнина Ю.Е., Беляева Е.В., Беркос А.С., Моисеева Л.М., Еврохина Л.В., Бакай В.В., Четчин А.В., Бубнова Л.Н. Иммуногенетическая характеристика доноров крови г. Санкт-Петербурга, выразивших свое согласие стать донорами гемопоэтических стволовых клеток. *Трансфузиология*. 2017; 18 (2): 31–40.
- Pavlova I.E., Glazanova T.V., Ryzhevnikina Yu.E., Belyaeva E.V., Berkos A.S., Moiseeva L.M., Evrokhina L.V., Bakai V.V., Chechetkin A.V., Bubnova L.N. Immunogenetic characteristics of blood donors in St. Petersburg, who expressed their consent to become hematopoietic stem cell donors. *Transfuziologiya = Transfusiology*. 2017; 18 (2): 31–40. [In Russian].
11. 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., Khal'zov K.V., Moor Yu.V. Genetic features of hematopoietic stem cell donors living in Novosibirsk. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory*

- Diagnostica*. 2016; 61 (7): 422–428. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-7-422-428
12. Allele Frequency Net Database. [Electronical resource]. Available at: <http://www.allelefrequencienet> (data of the application: 20.04.2020).
13. Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Рыжевнина Ю.Е., Беляева Е.В., Беркос А.С., Моисеева Л.М., Еврохина Л.В., Бакай В.В., Четкин А.В., Бубнова Л.Н. Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток Поволжья. *Трансфузиология*. 2018; 19 (3): 25–38.
- Pavlova I.E., Glazanova T.V., Ryzhevnikina Yu.E., Belyaeva E.V., Berkos A.S., Moiseeva L.M., Evrokhina L.V., Bakai V.V., Chechetkin A.V., Bubnova L.N. Immunogenetic characteristics of potential donors of hematopoietic stem cells of the Volga region. *Transfuziologiya = Transfusiology*. 2018; 19 (3): 25–38. [In Russian].
14. Шлегель Н.Ю., Степанова А.А., Каракальчева С.С., Косарев А.Н. Распределение аллелей HLA у потенциальных доноров костного мозга в Ханты-Мансийском автономном округе. *Вестн. гематологии*. 2018; 14 (2): 54–55.
- Shlegel' N.Yu., Stepanova A.A., Karakal'cheva S.S., Kosarev A.N. Distribution of HLA-alleles in potential bone marrow donors in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2018; 14 (2): 54–55. [In Russian].
15. Логинова М.А., Парамонов И.В., Трофимова Н.П. HLA-аллели и гаплотипы у населения, проживающего на территории Кировской области. *Вестн. службы крови России*. 2010; (3): 27–31.
- Loginova M.A., Paramonov I.V., Trofimova N.P. HLA alleles and haplotypes in the population living in the Kirov region. *Vestnik sluzhby krovi Rossii = Bulletin of the blood service of Russia*. 2010; (3): 27–31. [In Russian].
16. Кутявина С.С., Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Черанев В.В., Парамонов И.В. Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров, проживающих на территории Иркутской области. *Вестн. гематологии*. 2019; 15 (3): 36–37.
- Kutyavina S.S., Loginova M.A., Smirnova D.N., Cheranov V.V., Paramonov I.V. Immunogenetic characteristics of potential donors living in the Irkutsk region. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2019; 15 (3): 36–37. [In Russian].
17. Begovich A.B., Klitz W., Steiner L.L., Grams S., Suraj-Baker V., Hollenbach J., Trachtenberg E., Louie L., Zimmerman P.A., Hill V.S., Stoneking M., Sasazuki T., Rickards O., Titanji P.K., Kononov V.I., Sartakova M.L. HLA-DQ haplotypes in 15 different populations. *Tissue Antigens*. 2001; 57: 424–439. doi: 10.1007/978-4-431-65868-9_31
18. 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 Moscow region. *Tissue Antigens*. 2015; 85 (5): 184.
19. Evseeva I., Spurkland A., Thorsby E., Smerdel A., Boldyreva M., Tranebjaerg L., Groudakova I., Gouskova L., Alexeev L.L. HLA profile of three ethnic groups living in the North-Western region of Russia. *Tissue Antigens*. 2002; 59 (1): 38–43. doi: 10.1034/j.1399-0039.2002.590107.x
20. Arnaiz-Villena A., Martinez-Laso J., Moscoso J., Livshits G., Zamora J., Gomez-Casado E., Silvera-Redondo C., Melvin K., Crawford M.H. HLA alleles of Chuvash from European Russia: Admixture of central european and mediterranean populations. *Hum. Biol.* 2003; 75: 375–392.
21. Kapustin S., Lyschov A., Alexandrova J., Imyanitov E., Blinov M. HLA class II molecular polymorphisms in healthy slavic individuals from North-Western Russia. *Tissue Antigens*. 1999; 54: 517–520. doi: 10.1034/j.1399-0039.1999.540509
22. Pingel J., Solloch U.V., Hofmann J.A., Lange V., Ehninger G., Schmidt A.H. High-resolution HLA haplotype frequencies of stem cell donors in Germany with foreign parentage: how can they be used to improve unrelated donor searches? *Human Immunology*. 2013; 74 (3): 330–340. doi: 10.1016/j.humimm.2012.10.029
23. Ищенкова И.В., Кудинова Э.Е., Савченко О.А., Туфанова Т.И., Шатохин Ю.В., Рябкина Е.В., Снежко И.В., Алавердян А.И. Гены HLA II класса DRB1 и DQB1 у доноров регистра гемопоэтических стволовых клеток г. Ростова-на-Дону. *Вестн. гематологии*. 2018; 14 (2): 4–11.
- Ishchenkova I.V., Kudina E.E., Savchenko O.A., Tufanova T.I., Shatokhin Yu.V., Ryabkina E.V., Snezhko I.V., Alaverdyan A.I. HLA genes class II DRB1 and DQB1 in donors of the register of hematopoietic stem cells in Rostov-on-Don. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2018; 14 (2): 4–11. [In Russian].
24. European Bioinformatic Institute [Electronical resource]. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/cgi-bin/ipd/imgt/hla/allele.cgi> (data of the application: 30.04.2020).
25. Loginova M., Jankevich T., Goltsov A., Altukhova O., Trofimov D. Description of a new HLA-A*02 allele, A*02:658, in a Russian individual. *HLA*. 2017; 89 (4): 235–236. doi: 10.1111/tan.12995
26. Loginova M., Pavlov A., Zaytseva M., Simakova T., Paramonov I. Description of four new HLA alleles: HLA-A*01:288, -A*02:06:23, -A*32:121 and -DRB1*07:100. *HLA*. 2019; 93 (4): 220–221. doi: 10.1111/tan.13486

Сведения об авторах:

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

Светлана Сергеевна Кутявина, ORCID: 0000-0002-2371-4044, e-mail: kss1993@bk.ru

Ольга Александровна Махова, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: makhova.olg@yandex.ru

Константин Павлович Кашин, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4694-3904, e-mail: kashin@niigpk.ru

Игорь Владимирович Парамонов, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: iparamon@gmail.com

Information about the authors:

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

Svetlana S. Kutyavina, ORCID: 0000-0002-2371-4044, e-mail: kss1993@bk.ru

Olga A. Makhova, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: makhova.olg@yandex.ru

Konstantin P. Kashin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4694-3904, e-mail: kashin@niigpk.ru

Igor V. Paramonov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: iparamon@gmail.com

Поступила в редакцию 10.07.2020

Принята к публикации 21.08.2020

Received 10.07.2020

Accepted 21.08.2020